

Prosjektoppgave:

Retrospektiv gjennomgang av pasienter behandlet for kronisk hepatitt C virus infeksjon ved Oslo Universitetssykehus, Aker i perioden april 2002 til april 2009

En prosjektoppgave av legestudent Einar August Andersen

Veileder: Dr. Med. Zbigniew Konopski, seksjonsoverlege,
Leverseksjonen, Avdeling for medisinsk gastroenterologi,
Oslo Universitetssykehus, Aker.



Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo
2010

Oslo Universitetssykehus, Aker

Innholdsfortegnelse

I. Abstract.....	3
II. Innledning.....	3
II.1 Bakgrunn	3
II.2 Situasjonen i Norge	4
II.3 Virologi	6
II.4 Genotyper og epidemiologi.....	6
II.5 Naturlig forløp.....	7
II.6 Behandling – Da og nå.....	9
II.7 Behandling av de ulike genotypene	11
II.8 Hvordan stilles diagnosen hepatitt C.....	11
II.9 Komplikasjoner og bivirkninger	12
II.10 Ekstrahepatiske manifestasjoner ved en HCV infeksjon	13
II.11 Cirrhose	13
II.12 FibroScan	14
II.13 Hva vil framtiden bringe?	16
III. Mål og metode	17
IV. Resultater	18
IV.1 Beskrivelse av populasjonen.....	18
IV.2 Smittevei	19
IV.3 Etnisitet.....	20
IV.5 Genotyper og etnisitet.....	21
IV.6 Behandlingslengde.....	21
IV.7 RR for de forskjellige gruppene	21
IV.8 Behandlingsresultater for genotype 1	22
IV.10 Behandlingsresultater for genotype 2 og 3	22
IV.11 Behandlingsresultater for de andre genotypene.....	23
IV.12 Behandlingsresultater for alle	23
IV.13 Behandlingsresultater for Pegasys versus PegIntron.....	23
Tabell 3: Genotyper og Interferon, antall pasienter i gruppene.	24
IV.14 Behandlingsresultater for kvinner versus menn	24
IV.15 Behandlingsresultater for unge versus eldre.....	25
IV.16 Behandlingsresultater for høy virusmengde versus lav virusmengde	26
IV.17 Behandlingsresultater hos de med RR versus de uten RR.....	27
IV.18 Ribavirindose.....	28
IV.19 FibroScan resultater.....	29
IV.20 Seponerte, non-respondere og relapsere	31
V. Diskusjon	31
VI. Konklusjon.....	36
VII. Litteraturhenvisninger	38
VIII. Takk til	40

I. Abstract

Aim: To evaluate results from HCV treatment outside studyprotocol at Oslo University Hospital, Aker in the period of April 2002 – April 2009. We have done a follow-up study of 16 patients with FibroScan (FS) measurements before and at least 6 months after completed treatment to evaluate fibrosis regression/progression after treatment.

Methods: Retrospective identification of 470 patients. 80 have been followed up at least 6 months after treatment.

Results: All response data were analysed according to an intention-to-treat analysis. We achieved a total SVR in 64 %, 59 % for G1 and 67 % for G2 and G3. Those who were treatment-naïve (n=66) achieved a total SVR in 67 %, 61 % for G1 and 71 % for G2 and G3.

For the 16 patients we followed up with FS measurements 15 achieved SVR, while 1 got a relapse. Average liverstiffness before treatment (measured with transient elastography) for those with SVR was 7,6 kPa (4,6-18,5). After treatment liverstiffness was reduced to 5,0 kPa (2,3-10,0). For the one patient who had a relapse, liverstiffness increased from 4,8 kPa before treatment to 6,3 kPa after treatment.

Conclusion: Compared with published clinical studies we achieved a higher rate of SVR for G1 (61 % versus 52 %), and a lower rate of SVR for G2 and G3 (71 % versus 81 %). With the FS results we found a distinct improvement in liverstiffness for the patients who achieved SVR, this could represent a regression of fibrosis after eradication of HCV infection.

II. Innledning

II.1 Bakgrunn

På midten av 1970-tallet oppdaget Harvey J. Alter, sjef ved Avdeling for Infeksjonssykdommer ved Department of Transfusion Medicine ved National Institutes of Health, og resten av forskningsteamet at de fleste post-transfusjonstilfeller av hepatitt ikke skyldtes verken Hepatitt A eller B. I etterkant av denne oppdagelsen ble det mønstret store internasjonale forsøk til hensikt å identifisere dette nye viruset, som inntil videre ble kalt "non-A, non-B hepatitis (NANBH)". I 1987 kom det endelig et stort gjennombrudd. Michael Houghton, Qui-Lim Choo og George Kou ved Chiron Corporation samarbeidet med Dr. D.W. Bradley fra CDC og fant frem til en ny måte å identifisere det nye viruset. Hensikten var å bruke en molekylær klontilnærming for å identifisere viruset, i 1988 ble det nye viruset bekreftet av Harvey J. Alter ved å identifisere viruset i et panel av NANBH-positive prøver. I april 1989 ble det publisert to artikler i Science om det nyoppdagede viruset som fikk navnet "Hepatitt C Virus (HCV)" (35, 36). I etterkant av oppdagelsen arbeidet Alter og Houghton med å utvikle gode screeningmetoder for å kunne hindre spredning av HCV med transfusjon, som var et stort problem i verden på

denne tiden (34). I dag testes alle blodgivere i Norge om de er smittet av hepatitt C ved hver tapping, slik at nyoppstått smitte fra blodtransfusjon i Norge i dag ikke er å finne(30).

Likevel beregnet WHO i 2003 at utbredelsen av Hepatitt C smitte var estimert til ca. 2-3 % av verdens befolkning, dette vil si at mellom 170 og 180 millioner mennesker er kroniske bærere (6). Det blir derfor sett på som en stor sykdomsgruppe på verdensnivå.

II.2 Situasjonen i Norge

I Norge er det vist ut ifra studier at 0,55 % i den generelle befolkningen er anti-HCV positive, de har altså vært smittet med HCV. Dette vil si at mellom 20 000 og 30 000 personer har vært smittet, så hepatitt C er absolutt en stor sykdomsgruppe også i Norge. En prevalensstudie i Oslo i 2000-2001, HUBRO, fant en punktprevalens på 0,5 % som var HCV RNA positive blant ca. 11 000 personer i alderen 30-75 år, forekomsten var høyest i aldersgruppen 40 og 45 år.

Vi kan grovt dele inn de smittede avhengig av hvor de er smittet (30):

- 75 % - Hepatitt C etter bruk av intravenøse sprøyter
- 20 % - Hepatitt C av sporadisk type uten kjent smittemåte
- 5 % - Hepatitt C etter blodoverføring

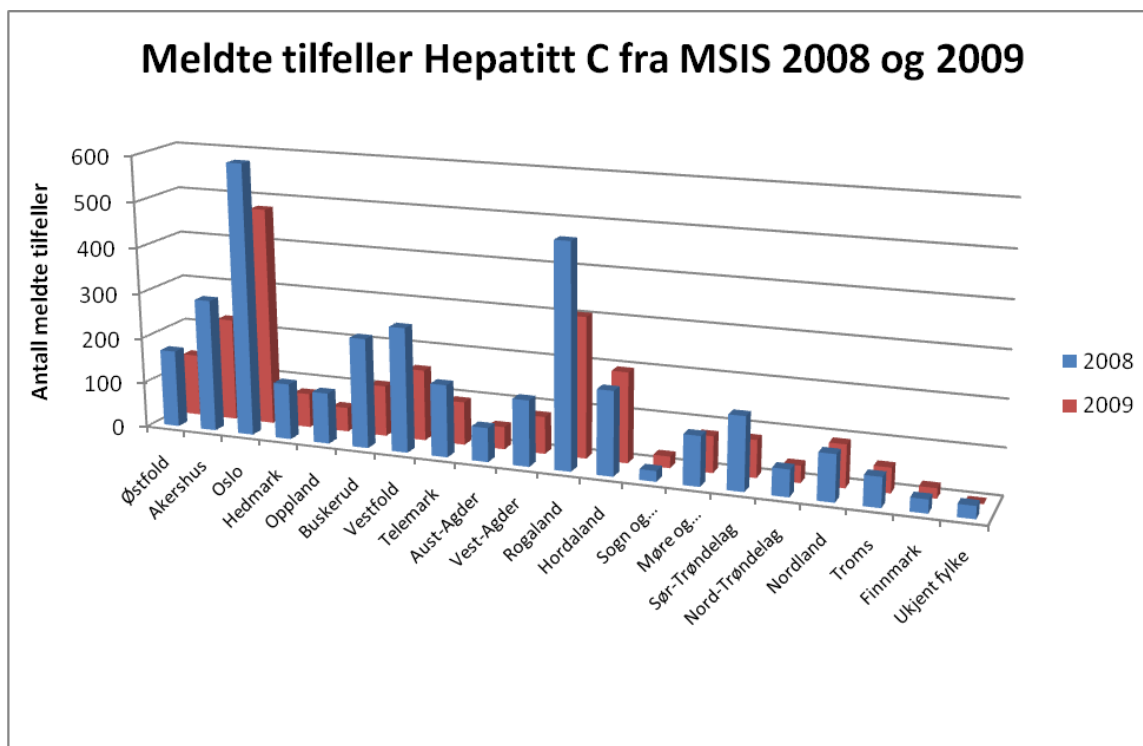
Fordeling av genotyper (6):

Genotype 1 -	40 %
Genotype 2 og 3 -	60 %
Genotype 4, 5 og 6 -	Enkelte tilfeller

Hepatitt C ble igjen meldepliktig til MSIS, gruppe A, den 1. januar 2008. Kriterier for melding er et tilfelle med laboratoriepåvisning av:

- anti-HCV antistoff og/eller
- HCV nukleinsyre

I 2008 ble det meldt inn 3215 tilfeller – 17 % av disse var fra Oslo. I 2009 sank dette tallet til 2349 meldte tilfeller – 20 % av disse var meldt fra Oslo (29). I gjennomsnitt er ca 1/3 av de meldte kvinner. Ca. 90 % er smittet i Norge, mens ca. 10 % oppgis å ha blitt smittet i utlandet.



Figur 1: En oversikt over hvilke fylker de meldte tilfellene om Hepatitt C kommer fra.

Fylke	2008	2008 i %	2009	2008 i %
Østfold	169	5 %	136	6 %
Akershus	290	9 %	225	10 %
Oslo	594	17 %	478	20 %
Hedmark	122	4 %	75	3 %
Oppland	111	3 %	53	2 %
Buskerud	239	7 %	111	5 %
Vestfold	271	8 %	155	7 %
Telemark	157	5 %	94	4 %
Aust-Agder	74	2 %	49	2 %
Vest-Agder	143	4 %	81	3 %
Rogaland	483	14 %	305	13 %
Hordaland	182	5 %	196	8 %
Sogn og Fjordane	23	1 %	25	1 %
Møre og Romsdal	107	3 %	79	3 %
Sør-Trøndelag	158	5 %	81	3 %
Nord-Trøndelag	58	2 %	37	2 %
Nordland	100	3 %	92	4 %
Troms	64	2 %	54	2 %
Finnmark	29	1 %	22	1 %
Ukjent fylke	27	1 %	1	0 %
Totalt	3401	100 %	2349	100 %

Tabell 1: Oversikt over hvor mange meldte tilfeller av Hepatitt C det var fra hvert fylke, samt hvor stor andel dette utgjorde i prosent av det totale meldte antallet.

II.3 Virologi

HCV er et sfærisk RNA-virus, med en diameter på 50-65 nm (19). Dette kapsidet er omgitt av en lipidholdig og kloroformsensitiv membran. Corepartikkelen er ca. 30 nm stor og har etter all sannsynlighet ikosaedersymmetri. Genomet til viruset er en enkelttrådet positiv tråd med et RNA-molekyl med en molekylvekt på ca. $3,5 \times 10^5$, og består av ca. 9500 nukleotider, noe varierende avhengig av genotype.

Genomet består av en sammenhengende leseramme, med terminale sekvenser på 5' og 3' ender. Det koder for et sammenhengende polyprotein som spaltes til tre strukturelle proteiner og flere non-strukturelle proteiner. De non-strukturelle proteinene kan ikke påvises i de ferdige viruspartiklene. Både genomets organisasjon, størrelse og andre egenskaper ligner på hva en ser hos medlemmer av flavivirusfamilien, men samtidig finnes signifikante forskjeller mellom HCV og andre medlemmer i denne familien. HCV klassifiseres derfor som et eget genus innen Flaviviridae.

Det er en betydelig heterogenitet i genomet mellom forskjellige isolater av HCV. Stammer, isolert fra forskjellige deler av verden, er blitt analysert med hensyn til deres variasjoner i nukleotidsekvens i definerte deler av genomet. Variasjonen er mest uttalt i genene som koder for membranproteinene og de ikke-kodende regioner, mens C-genet er meget stabilt. Flere ulike klassifikasjonssystemer har vært presentert på grunnlag av analyse i ulike deler av genomet. De viktigste er basert på sekvensvariasjon i 5'-ikke-kodede region, E1-region og NS5A-region. Det er beskrevet 9 hovedgenotyper og ca. 30 subgenotyper. De forskjellige genotypene varierer mht. geografisk utbredelse, virulens og respons på behandling. Variasjonen i aminosyresammensetning i coreprotein og i NS4-proteinet gir grunnlag for serologisk inndeling av HCV. Denne inndelingen er delvis korrelert til genotypeinndelingen. Det er en høy frekvens av mutasjoner som kan føre til en heterogen populasjon av HCV i samme individ. Mutasjonsfrekvensen er spesielt høy i genomets 5-terminale og i E2-region.

II.4 Genotyper og epidemiologi

Genotype 1 (G1), 2 og 3 finnes i hele verden (9). Det er derimot en meget skjev fordeling av de ulike genotypene avhengig av hvor i verden man befinner seg. I Europa og USA er G1b den meste utbredte. G3 forekommer særlig i Europa og Sørøst-Asia. G4 finner vi særlig i Midtøsten, G5 i Sør-Afrika og G6 i Sørøst-Asia og i Sør-Afrika (9).

Genotype1: Subgenotyper: 1a og 1b

Studier viser en lavere andel pasienter som spontant kvitter seg med viruset hos de som er smittet med HCV G1b, sammenlignet med de andre genotypene (9). Det er også vist en raskere progresjon av sykdommen i denne gruppen, og andelen med pasienter som utvikler hepatocellulært karsinom er høyere enn for andre genotyper. G1b er også vanskeligere å behandle, og færre pasienter klarer å kvitte seg med viruset og oppnå varig viruseradikasjon (SVR), målt med negativ HCV RNA prøve minst 6 måneder etter avsluttet behandling. Pasienter med kronisk HCV infeksjon med G1 med virusmengde under 2 mill. E/ml responderer derimot godt på behandling (9). En annen god prognostisk faktor er de som responderer raskt på behandlingen, såkalte "Rapid Responder" (RR), der det ikke finnes virus påvist med HCV RNA etter 4 uker med behandling (6, 9).

Genotype 2 og 3: Subgenotyper: 2a, 2b, 2c (>23 undergrupper), 3a, 3b
Denne gruppen har en høyere andel som spontant kvitter seg med viruset enn de med G1 (9). Det er vist noe forskjell mellom disse to genotypene i mønsteret av leversykdommen og behandlingsrespons (9). G2 viste redusert grad av fibrose, mens G3 er assosiert med en høyere prevalens av varierende grad av steatose (9).

Genotype 4: 4a (44 %), 4d (34 %) og > 15 subtyper i Egypt og Sentral-Afrika
Denne genotypen har ikke blitt studert i stor nok grad til å kunne si at den har spesifikke kjennetegn. Det er derimot vist at en større andel pasienter med G4 enn G1 kvitter seg spontant med viruset (9).

Genotype 5: 5a – særlig i Sør Afrika
Det er gjort få studier på denne genotypen. Det er vist noe bedre effekt av behandling sammenlignet med G1 (9).

Genotype 6: 6 subtyper
Det er gjort få studier på denne genotypen. 2 studier viser til SVR resultater i overkant av 60 % (9).

II.5 Naturlig forløp

HCV smitter hyppigst via blodsmitte. Forurensede sprøyter er i dag et stort problem, mens seksuelt overført smitte er mindre vanlig, smitte via urent tatoveringsutstyr er også registrert (30). Vertikal smitte fra mor til barn er dokumentert, med risiko på < 10 % (6, 19, 30). Allikevel forblir smitekilder ukjent hos en stor andel av de smittede. Inkubasjonstiden er meget varierende, fra 2 uker til 6 måneder, og i gjennomsnitt ca. 7-8 uker (19).

Et mindretall av de infiserte utvikler en akutt hepatitt med ikterus (< 10 %), mens de fleste ikke reagerer etter smitte (19). HCV har derimot en betydelig egenskap til å gi et kronisk forløp etter at pasienten har utviklet en akutt hepatitt, 80 % av disse vil persistere som en kronisk hepatitt og pasientene vil være bærere. En kronisk hepatitt blir som regel diagnostisert ca. 10 år etter smittetidspunktet, hos pasienter som har hatt en inaktiv og asymptomatisk kronisk hepatitt ses dessverre også en sjelden gang en plutselig reaktivering av viruset. Kliniske manifestasjoner som kan lede oss hen til at pasienten har en kronisk hepatitt er:

- Asteni
- Fluktuerende ALAT; kan også ses normalt i perioder
- Ikterus
- Langsom progresjon over 15-20 år
- Anoreksi
- Kvalme
- Smerter under høyre costalbue

Det er ikke alltid like lett å komme på tanken at pasienten kan ha en kronisk hepatitt, og pasienten kan være uten symptomer og være uvitende om at de selv er smittet.

Av pasientene med en kronisk form for HCV infeksjon vil 20-30 % av pasientene utvikle en levercirrhose, etter i gjennomsnitt > 20 år etter smittetidspunktet (6). Av pasienter med cirrhose pga kronisk HCV infeksjon vil 1-4 % utvikle hepatocellulært karsinom årlig (6). Det er derimot høyst usikkert om en kronisk HCV infeksjon har en kausal assosiasjon i forbindelse med hepatocellulært karsinom, så man regner det i dag kun som en av flere medvirkende faktorer.

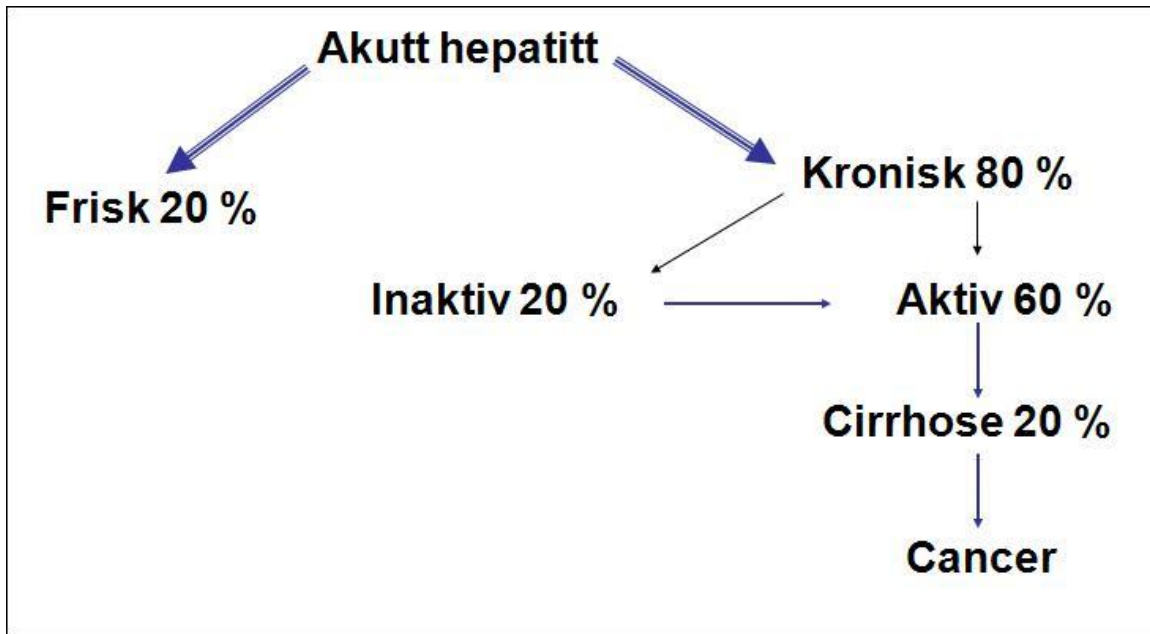
Levercirrhose pga. HCV kommer på en god 3. plass over årsaker til levertransplantasjon (levertx) i Norge, etter primær scleroserende cholangitt (PSC) og akutt leversvikt (33). Det har blitt utført levertx på Rikshospitalet i over 25 år, totalt har over 700 blir transplantert. Ved Oslo Universitetssykehus, Aker har det i den gitte perioden blitt vellykket utført levertx på 3 pasienter med kronisk HCV infeksjon i et langtkommet stadium.

Patogenese

Ved hepatitt er det skade på levercellene som er viktigst for sykdomsprosessen. Det skjer en naturlig immunrespons ved en hepatittinfeksjon, og det utvikles virus-spesifikke cytotoksiske T-lymfocytter som finnes i perifer blodsirkulasjon. Denne immunresponsen beskytter ikke mot en eventuell reinfeksjon, hverken av samme genotype eller andre genotyper av HCV. Det ses en god korrelasjon mellom både antistoffmengde og HCV RNA-mengde med den histopatologiske sykdomsaktiviteten. I leveren ser vi inflammatoriske forandringer, lymfoide follikler og aggregater av avleiret fett i tidlige faser. Senere faser karakteriseres av en tiltakende nekrose, fibrøs utvikling, med kollagenavleiring og fettavleiring. Patologene kategoriserer leverbiopsier etter gitte retningslinjer, det som brukes mest på Aker er Knodells Index, mens fibrose klassifiseres etter det semi-kvantitative systemet METAVIR slik (32):

- F0: Ingen fibrose
- F1: Portal fibrose uten septa
- F2: Portal fibrose og noen få septa som brer seg ut i leverlobuli
- F3: Flere septa som strekker seg over til andre portalområder, såkalt brodannende fibrose
- F4: Cirrhose med regenerasjonsknuter

Det store spørsmålet er likevel hvorfor noen utvikler en kronisk hepatitt C infeksjon mens andre unngår dette og kvitter seg spontant med viruset. En ledende hypotese er at det kan utvikles mutanter av viruset som unngår både T-celle- og B-celle-forsvaret (19).



Figur 2: Naturlig forløp av en HCV infeksjon.

II.6 Behandling – Da og nå

I 1986 startet man å behandle pasienter i Norge med interferon (Introna® eller Roceron®), over 1000 pasienter har blitt behandlet. Interferon ble på Aker gitt som en s.c. injeksjon 3 ganger i uken.

Egenskaper: Interferon utøver sine celleaktiviteter gjennom binding til spesifikke membranreseptorer på celleoverflaten. Etter binding til reseptoren initieres en rekke kompliserte intracellulære mekanismer som inkluderer induksjon av bestemte enzymer. Det antas at denne prosessen delvis er ansvarlig for de ulike cellulære virkningene av interferon som innebærer (31):

- Hemming av virusreplikasjon i virusinfiserte celler
- Redusert celleproliferasjon
- Immunmodulerende effekter:
 - Økning av makrofagers fagocyterende egenskaper
 - Økning av lymfocytters spesifikke cytotoxiskitet mot målceller

Interferon brytes ned i nyrene, som kan bli et problem hos HCV pasienter med nyresvikt.

Kontraindikasjoner for interferonbehandling (31):

- Alvorlig hjertesykdom
- Alvorlig nyresykdom
- Dekompensert levercirrhose
- Epilepsi
- Transplanterte pasienter som får immunosuppresiva

Kombinasjonsbehandling: interferon og ribavirin

I 1998 ble det publisert data, som konkluderte med at kombinasjonsbehandling med interferon og ribavirin var mer effektivt enn monoterapi med interferon alene. Disse

resultatene kom først fra Sverige og viste en dobbelt så effektiv behandling. Dette ble senere bekreftet ved store europeiske og amerikanske studier (30).

Egenskaper: Ribavirin er en syntetisk nukleosidanalogue som i en rekke forsøk av vist aktivitet mot visse RNA- og DNA-virus (31). Effekt og sikkerhet av ribavirin er bare etablert i kombinasjon med interferon alfa-2, men mekanismene for hvorledes denne kombinasjonen virker mot HCV er ukjent. Det er også vist at den kumulative dosen ribavirin gjennom behandlingsforløpet har påvirkning på utfallet av behandlingen (2). For G1 ligger denne på en daglig dose med ribavirin > 15 mg/kg – men dette er dog en meget høy dose med stort hemolytisk potensial. For pasienter med G2 eller G3 ser det ut til at ribavirindosen optimalt bør ligge på rundt 15 mg/kg (2). Generiske navn på ribavirin: Copegus® og Rebetol®. Ribavirin gis etter vekt og varierer fra 800 til 1400 mg per dag fordelt på 2 doser (morgen og kveld). < 65 kg → 800 mg, 65-85 kg → 1000 mg, 86-105 kg → 1200 mg og > 105 kg → 1400 mg (31).

Kontraindikasjoner for ribavirinbehandling (31):

- Tidligere alvorlig hjertesykdom
- Nedsatt nyrefunksjon: Kreatinin Clearance < 50 ml/minutt
- Visse hemoglobinopatis
 - Thalassemi
 - Sicklecelleanemi
- Pågående eller tidligere alvorlige psykiatriske tilstander
- Autoimmun hepatitt
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Pegylert interferon: Når man kovalent binder et grenkjedet polyetylenglykol til interferon- α , kaller man dette for pegylert interferon- α . Dette endrer den farmakokinetiske profilen for stoffet, og senker absorpsjonshastigheten. Dette gjør også at halveringstiden økes betraktelig fra 2-6 timer hos interferon- α -2a & 2b til henholdsvis 30-55 timer for pegylert interferon- α -2b og 80-90 timer for pegylert interferon- α -2a. Dette medfører både store fordeler mtp bivirkninger etter injeksjon, og er også av stor praktisk betydning. Det er ikke gjort studier som sammenlikner virkningen av de to konkurrerende produsentene, selv om molekylvekt og farmakokinetiske egenskaper er noe ulike.

Pegylert interferon gis i sprøyteform subkutan en gang per uke så lenge behandlingen foregår. I dag er det registrert 2 godkjente sprøyter:

- PegIntron® (pegylert interferon- α -2b): Gis i ferdigfylt penn, doseres i henhold til kroppsvekt → 1,5 μ g/kg. Vekt: < 40 kg → 50 μ g, 40-50 kg → 80 μ g (0,4 ml), 51-64 kg → 80 μ g, 65-75 kg → 100 μ g, 76-85 kg → 120 μ g og > 86 kg → 150 μ g.
- Pegasys® (pegylert interferon- α -2a): gis i fast dose – 180 μ g og er ferdig oppløst og klar til injeksjon.

Nye behandlingsmetoder: Det er nå gode fase 3 studier i gang som koordineres fra USA hvor man sammenligner en ”trippelbehandling” der man legger til en proteasehemmer til vanlig standardbehandling. Det har vist veldig lovende resultater så langt, og kommer

med all sannsynlighet til å bli den nye standardbehandlingen for behandling av pasienter med kronisk HCV infeksjon i fremtiden. Flere Universitetssykehus i Norge har inkludert pasienter i denne studien, deriblant AHUS, Haukeland, OUS Aker, OUS Ullevål og UNN.

På pasienter med G1 blir det i disse studiene gitt behandling i kun 24 uker, og man oppnår allikevel bedre resultater enn tidligere (3). Det er også studier hvor man ser på effekten av polymerase hemmere (3).

II.7 Behandling av de ulike genotypene

Hvilken genotype med HCV vi har med å gjøre påvirker virkningen av den antivirale behandlingen, derfor er det viktig og behandle pasienter etter hva slags genotype de er smittet med. Det er særlig med tanke på lengden av det interferonbaserte regimet og størrelsen på dosen med ribavirin. Mange mener også at genotypen av HCV også påvirker patogenesen, utviklingen av sykdommen og progresjonen av leversykdommen, men dette er fremdeles kontroversielt.

Genotype 1: Standard behandling av denne genotypen er 48 uker, som gir en høyere andel pasienter med SVR enn om de kun skulle blitt behandlet i 24 uker (22).

Genotype 2 og 3: Pasienter med disse genotypene svarer godt på behandlingen og mange når SVR i løpet av 24 uker, som i dag er standard behandlingstid. Hos RR-pasienter er det til og med vist at en behandlingstid på 14/16 uker er tilstrekkelig (20, 21). WIN-R undersøkelsen i USA med 1829 behandlede pasienter med enten genotype 2 eller 3, viste derimot at SVR var lavere og tilbakefall var høyere for pasienter med genotype 3 enn de med genotype 2. Ut ifra dette konkluderer de med at det er et større behov for pasienter med genotype 3 å få individualisert behandling og god oppfølging, da de kan trenge behandling i mer enn 24 uker (9).

Genotype 4: Kliniske studier viser også SVR tall som minner om G1. Dermed regner man også pasienter med HCV G4 som en gruppe som er vanskelig å behandle. Disse pasientene blir derfor behandlet på lik linje som pasienter med HCV G1, 48 uker (9, 28).

Genotype 5: Lite studier er blitt gjort på pasienter med HCV G5, men de svarer på behandling på lik linje med pasienter med HCV G2 eller G3. I Norge får de allikevel standardbehandling i 48 uker.

Genotype 6: En studie fra Hong Kong viser bedre SVR respons enn G1, 62.5 % mot henholdsvis 29 % (9). En annen studie på Vietnamesiske immigranter i California viser en SVR etter 24 uker med interferon og ribavirin kombinasjonsbehandling på 61 % etter fullført behandling (9). De blir i Norge behandlet i 48 uker etter standard retningslinjer (28).

II.8 Hvordan stilles diagnosen hepatitt C

1. Påvisning av forhøyede leverenzymmer i serum (28, 30, 31)

Funn av forhøyede verdier for ALAT og ASAT, som delvis gjenspeiler inflammasjonsaktiviteten i leveren. Det er imidlertid advart om at disse verdiene kan variere mye, og kan også være innenfor normalområdet.

2. Hepatitt C Virus Antistoff:
Viser at pasienten har gjennomgått en HCV infeksjon, men forteller oss ikke noe om tilstanden nå.
3. Hepatitt C Virus RNA
Dette regnes nå som den diagnostiske gullstandard. Etter en vellykket behandling og RR vil pasienten være HCV RNA negativ etter 4 uker. Er denne prøven negativ 6 mnd etter avsluttet behandling, regner man med at pasienten er kvitt sitt HCV og oppnådd SVR.
4. Leverbiopsi (/FibroScan (FS))
Patologen kan fortelle oss i hvilken grad det er en betennelsesreaksjon i leveren, og i hvilket stadium sykdommen foreligger, avhengig av graden av fibrose i leveren. Ved Oslo Universitetssykehus, Aker, brukes i dag også FS målinger for å indirekte vurdere grad av fibrose i leveren. Dette gjøres ikke-invasivt og er en rask og nøyaktig måte både for behandler og pasient.

II.9 Komplikasjoner og bivirkninger

Bivirkninger på interferonbehandling (30, 31):

- Feber
- Frysninger
- Hodepine
- Artralgi
- Myalgier
- Slapphet
- Kvalme
- Brekninger
- Hudaffeksjon
 - Dermatitt, kløe, alopeci
- Tretthet
- Svakheter
- Forvirringstilstander
- Kramper
- Depresjon
- Autoimmune reaksjoner
 - Tyreoiditt
 - Funksjonsforandringer fra thyroidea
- Astmatiske reaksjoner
- Netthinneforandringer

Bivirkninger på ribavirinbehandling (30,31):

- Da ribavirin alltid gis sammen med interferon alfa-2b er det meget usikkert hvilke bivirkninger som skyldes ribavirin alene
- Alvorlige bivirkninger foreligger likevel hos 1/5 av pasientene, og disse må følges opp nøye
- Hemolyse er den vanligste toksiske bivirkningen, dog er denne reversibel og opphører ved seponering av ribavirin.

II.10 Ekstrahepatiske manifestasjoner ved en HCV infeksjon

Det er mye usikkerhet knyttet til både prevalens, patogenese og den kliniske signifikansen av ekstrahepatiske manifestasjoner ved en HCV infeksjon. Likevel er det viktig at man er klar over at det eksisterer, og gjenkjenner sykdomsbildet hos pasienten (8).

- Blandet kryoglobulinemi
- Lymfoproliferative sykdommer
- Nyresykdommer
- Dermatologiske sykdommer
- Diabetes mellitus type 2
- Autoimmune sykdommer
 - Thyroidea sykdommer
 - Idiopatisk trombocytopenisk purpura
 - Sjögren's syndrom
 - Reumatoid artritt
 - Sarkoidose
 - Myasthenia gravis
- Ereksjonssvikt

II.11 Cirrhose

Cirrhose av leveren er en kronisk, progredierende leversykdom med irreversible patoanatomiske forandringer. Inflammasjon, celledød og destruksjon av leverens oppbygning fører til dannelse av fibrose og regenerasjonsknuter. Om denne fibrosen overstiger en viss terskel så betegnes dette for levercirrhose. Fibrosen er også fullt reversibel til en viss grad, men når fibrosegraden når en viss smertegrense vil leveren være permanent skadet (10,27).

Man vil allerede på et tidlig stadium av sykdommen kunne finne hepatomegali, forstørret lever, ved klinisk undersøkelse. Videre ut i forløpet når sykdommen progredierer, vil en stadig økende grad av leveren bli fibrotisk og skrumpe inn, derav betegnelsen "skrumplever". I tidlige faser kan disse områdene i leveren palperes som selvstendige, harde, uregelmessige og uømme knuter. Spider naevi er ganske sensitivt og skyldes en dilatasjon av små kar i huden pga en vasodilatasjon i den systemiske sirkulasjonen. Videre kan man finne palmart erythem, cyanose, økt pigmentering, clubbing av negler og subfebrilia. Endokrine forandringer kan også gi gynecomasti og testikkelatrofi hos menn, mens kvinner kan få brystatrofi, uregelmessig menstruasjon eller amenorrhea (10, 27).

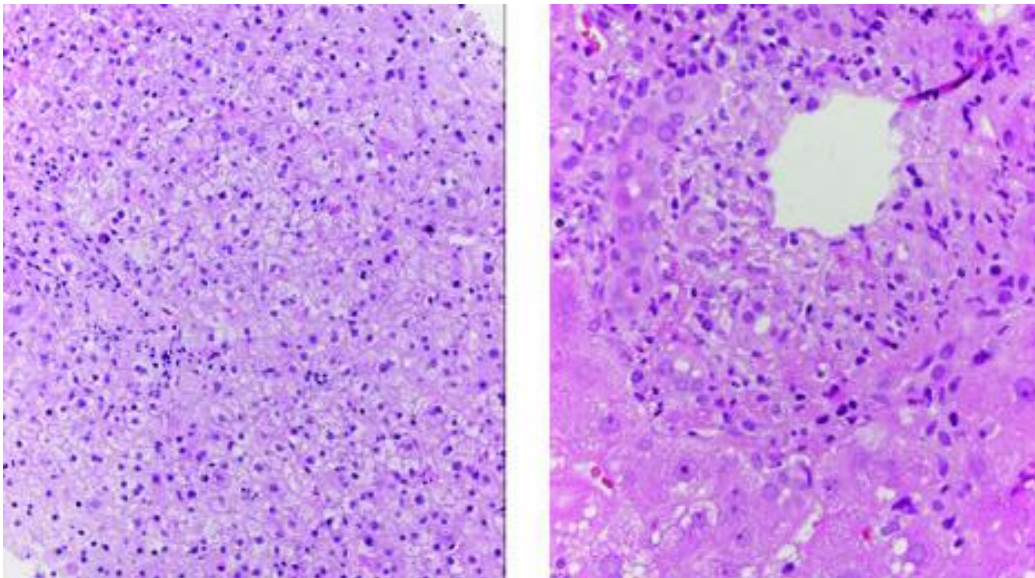
Levercirrhosen kan i seg selv føre til andre komplikasjoner i form av (10):

- Hepatisk encephalopati
- Hepatocellulært carcinom
- Portal hypertensjon
 - Kan ubehandlet gi ascites med økt risiko for spontan bakteriell peritonitt og en shunting med stadig voksende og lettblødende øsofagusvaricer.

Behandling av cirrhose retter seg først og fremst mot årsaken:

- Toksisk induisert cirrhose pga. alkohol- eller medikamentmisbruk
 - Slutte med misbruket
- Viral hepatitt B eller C
 - Anitviral behandling
- Primær skleroserende kolangitt eller primær biliær cirrhose
 - Behandling med gallesyrer (Ursofalk)
- Cirrhose i relasjon til autoimmun hepatitt
 - Immunosuppresiva
- Cirrhose i forbindelse med stoffskiftesykdom som hemokromatose eller Wilsons sykdom
 - Viktig å undersøke for dette. Behandlingen rettes mot henholdsvis jern- eller kobbermetabolismen.

Når levercirrhosen ikke kan behandles er siste mulighet en levertx.



Bilde 1: Bildene demonstrerer interstitiell inflammasjon og periportal inflammasjon.

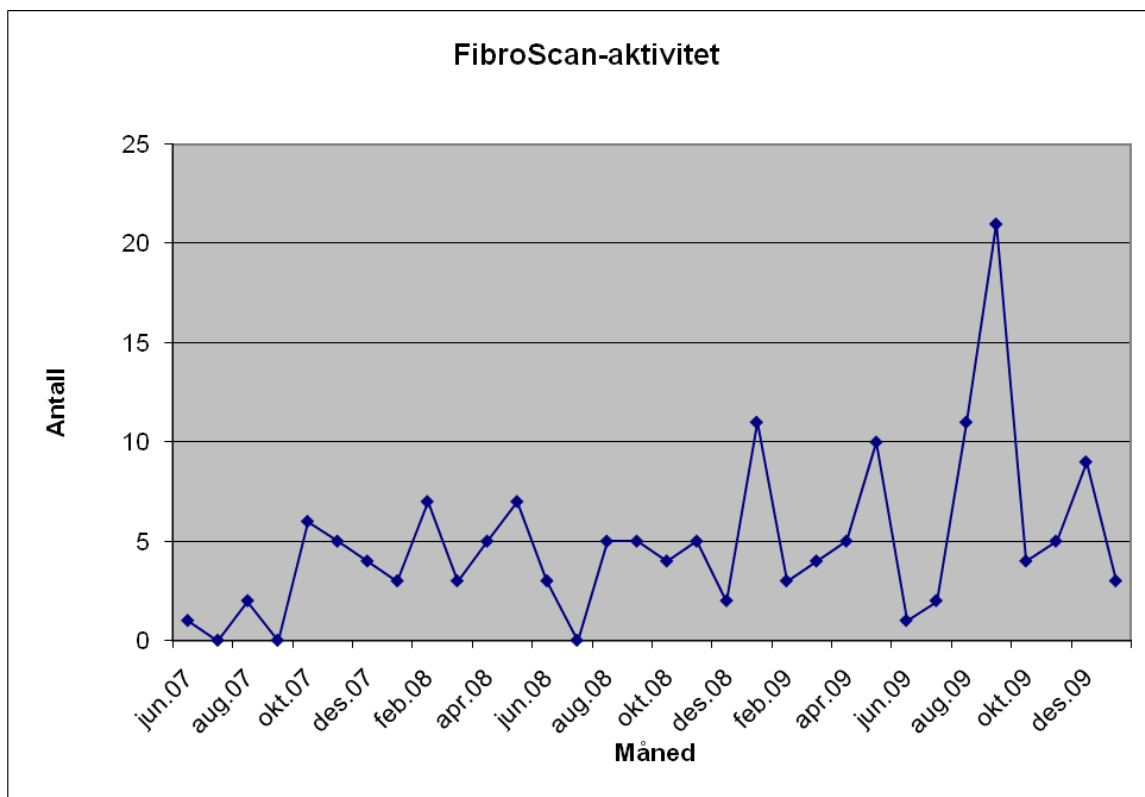
II.12 FibroScan

Ved en kronisk inflammatorisk prosess i leveren, som ved f. eks kronisk HCV infeksjon, vil man over tid få en økt grad av leverfibrose. Å kunne vurdere denne graden av fibrose er viktig både i diagnostisk og prognostisk øyemed. ”Gullstandard” per i dag er fremdeles den invasive leverbiopsien, men til dette inngrepet er det knyttet en viss risiko samt at det finnes mange kontraindikasjoner (13, 24, 25, 26).

De siste årene har dette imidlertid blitt mulig å gjøre ikke-invasivt med transient elastografi. Dette er en sensitiv, enkel og rask metode for å vurdere fibrosegraden. Denne maskinen har fått navnet FibroScan. Den er utviklet og produsert av Echosens i Frankrike, og har en egen mobil enhet med sin egen hardware og software. Den bruker en probe med en mekanisk bølgegenerator og en egen ultralydenhet. Denne plasseres intercostalt og vinkelrett over leveren, der man finner at forholdene ligger best til rette for en god og homogen måling. Man gjør som oftest en rask normal ultralyd på forhånd for å se hvor FS-målingene best kan gjøres. Når man er klar til å gjøre målingene sendes en lavfrekvent elastisk bølge inn, mens ultralydenheten registrerer bølgens bevegelse gjennom leveren. Bølgens hastighet gjennom leveren vil da være proporsjonal med leverens stivhet, jo høyere hastighet jo stivere er levervevet. Resultatet blir gitt i kilopascal (kPa), leverens stivhetsmålinger (LSM) varierer mellom 1,5 og 75,0 kPa (13, 24, 25, 26). Hele undersøkelsen tar ca 10 min og data fra alle målingene vil da være registrert på maskinen. God praksis på OUS, Aker er 10 godkjente målinger, med en IQR helst under 25 % av oppgitt stivhet.

Et problem med de eldste utgavene av probene var å registrere leverens elastisitet hos pasienter med mye subkutan fett, da selve ultralyd-registreringene startet 2,5 cm under hudoverflaten. De nyeste probene er derimot forbedret slik at målingene ikke starter før 5,0 cm under hudoverflaten, som da gjør at vi får utført målingene på pasienter vi tidligere ikke klarte å gjennomføre dette på. Det er vist i en rekke studier at LSM gjort ved transient elastografi korrelerer godt med den histologiske graden av leverfibrose. Studier viser også en korrelasjon mellom LSM og andre kliniske parametre som f. eks portvenetrykk og øsofagus varicer av ulik grad (13, 24, 25, 26).

Ved OUS, Aker begynte man å bruke FibroScan i mai 2007, og har så langt utført nærmere 700 målinger. I løpet av sommeren 2009 har pasientmaterialet blitt gjennomgått, i den forbindelse har det blitt opprettet en database for FS-målingene tatt på HCV pasientene. Per 23. januar 2010 var det gjort 148 FS-målinger på HCV pasienter, hos 110 forskjellige pasienter. Dermed er det en liten gruppe som har blitt fulgt opp og fått utført flere målinger. I dag får alle pasienter som kommer til OUS, Aker for utredning av leversykdommer utført en generell ultralydundersøkelse av lever, galleveier og milt, samt en FibroScan-måling der man finner behov for dette. Ferdigbehandlede HCV pasienter får nå også utført en FibroScan-måling ved siste kontroll etter fullført behandling (minimum 6 mnd).



Figur 3: FibroScan aktivitet ved OUS, Aker

I tillegg skal det nevnes at det også er konstruert en hel del serummarkører og andre scoringssystemer (13, 26):

- Aminotransferase-trombocytt ratio indeks
- FibroTest
- Forns Indeks
- FIB-4
- FibroIndex
- FIBROSpect II
- MP3
- Hepascore
- Fibrometer

II.13 Hva vil framtiden bringe?

Ved ytterligere forskning på HCV og dens patogenese, vil man muligens kunne finne nye angrepspunkter for en eventuell behandling. Tidligere nevnt er "trippelbehandling" med tillegg av en proteasehemmer, dette gir en ytterligere økning i SVR (3). Et viktig punkt er å forebygge ytterligere smitte, dette er det muligens for lite fokus på i dag, da vi fortsatt ser en høy innsidens av nye pasienter med HCV (29). Behandlingen de får kan være belastende for pasienter, da det er vanlig med bivirkninger. Det er også økonomisk en svært dyr behandling (20). At det kan ta mange år før man får kliniske tegn på sykdommen er også et problem, da pasientene i denne perioden kan smitte andre.

Det mest gunstige ville jo selvfølgelig ha vært en vaksine slik som ved Hepatitt B, men dette er man per i dag ikke i nærheten av å utvikle for HCV. Så fokus er på forebygging og behandling ved (3):

- Tidlig deteksjon av smitte
- Forebygge ytterligere smitte
 - Rene sprøyter
 - Opplysningskampanjer
 - Beskyttelse ved samleie
 - Gode screeningmetoder for blodprodukter
- Behandle smittede
 - Rebehandling av pasienter med tidligere behandlingssvikt

III. Mål og metode

Hovedmål:

1. Å vurdere behandlingsresultater på HCV behandling utenom studieprotokoll ved Oslo Universitetssykehus, Aker i perioden april 2002 til april 2009. For deretter å sammenligne våre resultater med de resultatene som er oppnådd i kliniske studier (37).
2. Vurdere endring av leverstivhet målt med FibroScan (FS) målinger hos pasienter som er ferdigbehandlet for sin HCV infeksjon.

Delmål:

1. Vurdere prediktorer for utfall av HCV behandling:
 - Rapid Response (RR)
 - Virusmengde (VM)
 - Alder ved oppstart
 - Kjønn
 - Ribavirindose/kg
 - Genotype
2. Vurdere behandlingsresultater på rebehandlede pasienter utenom studieprotokoll.

Metode:

Retrospektiv gjennomgang av journaler og behandlingsskjemaer for pasienter behandlet for sin HCV infeksjon, med utgangspunkt i en aktivitetsoversikt for perioden 2001 til og med mai 2009. Alle data er blitt analysert etter ”intention-to-treat”, alle som har fått minst en injeksjon med pegylert interferon er dermed tatt med.

Inklusjonskriterier ad hovedmål 1:

- HCV RNA positiv på noe tidspunkt
- Fått minst en injeksjon med pegylert interferon i perioden april 2002 til april 2009

Eksklusjonskriterier ad hovedmål 1:

- Pasienter som har vært inkludert i studier

- Levertx
- Koinfeksjon med flere genotyper eller HIV

Som kontroll for våre data er behandlingsresultater fra Stephanos J. Hadziyannis studier blitt brukt (37).

Inklusjonskriterier ad hovedmål 2:

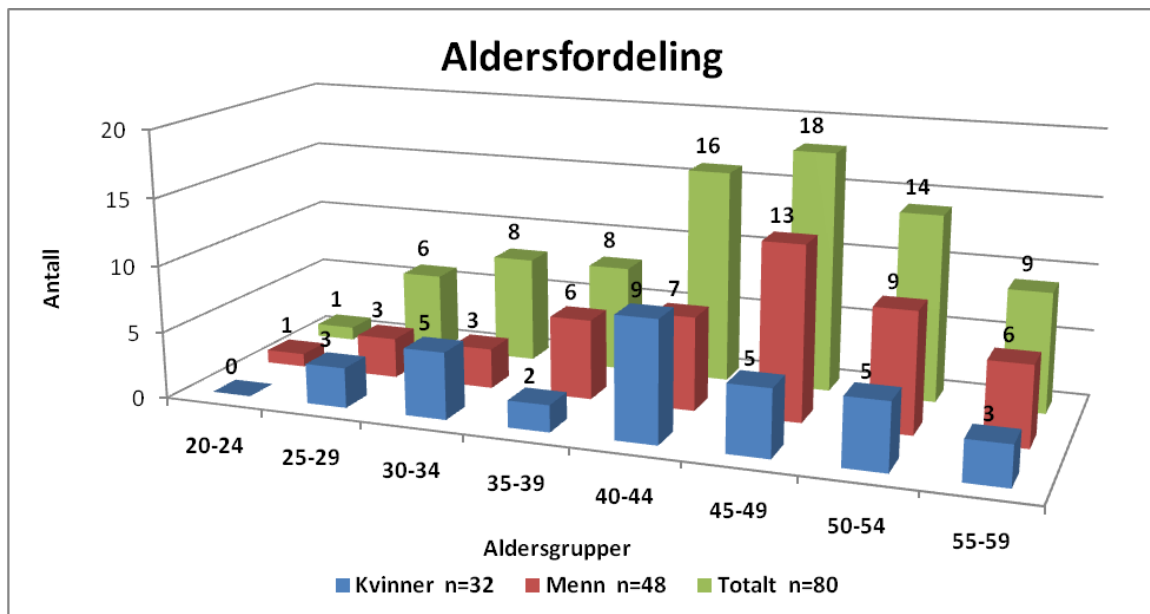
- Registrert FS-målinger før oppstart med behandling.
 - Her utvidet vi dette med ett protokoll tillegg senere til å innbefatte pasienter som også hadde fått utført FS-målinger i løpet av de første 6 ukene med behandling.
- Fullført behandlingen for deres HCV infeksjon
- HCV RNA positiv på noe tidspunkt

IV. Resultater

IV.1 Beskrivelse av populasjonen

Etter gjennomgang av 470 pasienter med HCV diagnose gjennom søk i journalarkivet og i det elektroniske dataarkivet (DIPS), ble det identifisert 83 pasienter som i perioden april 2002 til april 2009 hadde startet opp med behandling utenom studieprotokoll. 80 av disse pasientene var blitt fulgt opp i 6 måneder etter behandling. Alle resultater videre er for de 80 som har blitt ferdig fulgt opp.

I denne populasjonen var 60 % menn. Median alder var 46 år ved oppstart, for kvinner 43 år og menn 47 år. Yngste var 21 år og eldste 59 år.



Figur 4: Aldersfordeling i populasjonen, n=80.

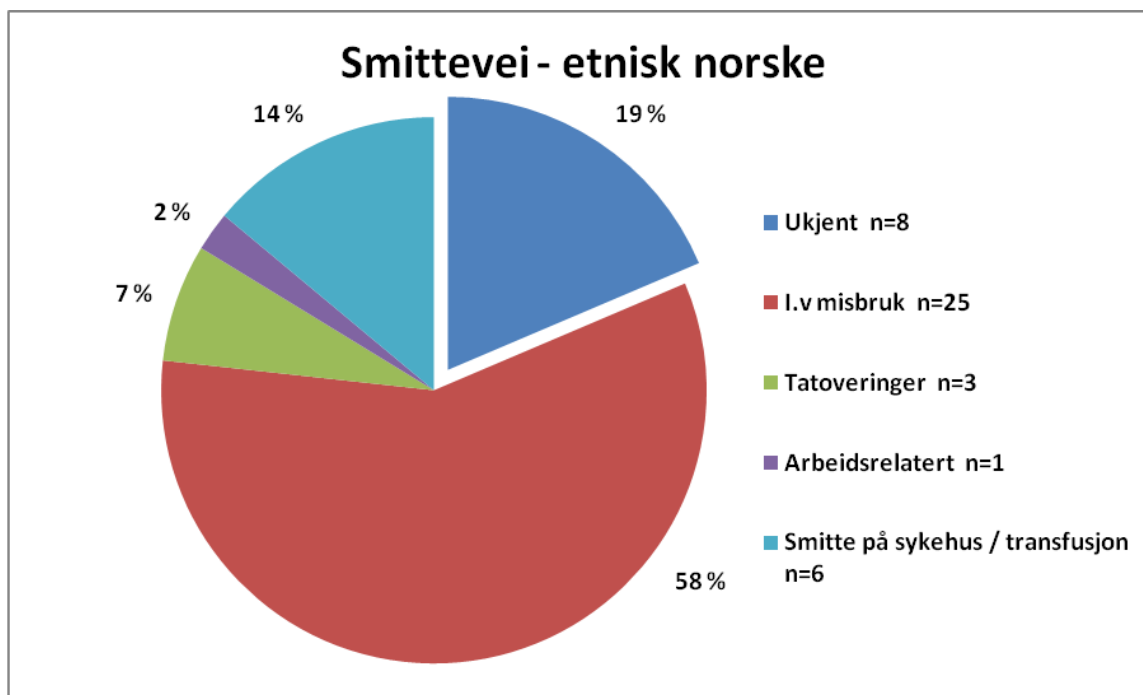
Av inkluderte pasienter var 84 % behandlingsnaïve, 16 % hadde gjennomført ett eller flere behandlingsforsøk tidligere. 8 pasienter hadde i perioden april 2002 til april 2009 gjennomgått to behandlingsforsøk utenfor studieprotokoll, her har vi kun tatt med det første behandlingsforsøket.

Baseline	Antall	Referanseverdier	Gj.snitt	Min.	Maks.	Utenfor ref.
HbA _{1c} , %	n=56	4,0-5,8 %	5,6	4,5	8,8	K>5,8: 3 , M>5,8: 8
Hb, g/dL	n=78	Kvinner: 11,7-15,3, Menn: 13,4-17,0	14,5	10,2	17,3	K<11,7: 4 , M<13,4: 3
Hvite, 10 ⁹ /L	n=77	3,5-8,8	6,5	3,4	10,2	
Neutrofile, 10 ⁹ /L	n=43	1,2-6,4	3,4	1,2	6,0	
Trombocytter, 10 ⁹ /L	n=78	145-390	222	53	399	< 145: 9
ALAT, U/L	n=77	Kvinner: 10-45, Menn: 10-70	98	19	416	> 35: 71
ASAT, U/L	n=77	Kvinner: 15-35, Menn: 15-45	70	12	270	> 35: 62
S-γ-GT, U/L	n=75	Kvinner < 40 år: 10-45, > 40 år: 10-75, Menn < 40 år: 10-80, > 40 år: 15-115	70	12	181	
S-Kreatinin, μmol/L	n=75	Kvinner: 45-90, Menn: 60-105	74	45	265	M>105: 2
S-Bilirubin total, μmol/L	n=77	5-25	12	2	56	> 25: 3
S-Albumin, g/L	n=76	18-39 år: 36-48, 40-69 år: 36-45	43	27	50	< 36: 3
INR	n=77	0,8-1,2	1,1	0,9	4,0	> 1,2: 4
TSH, IU/L	n=69	> 20 år: 0,4-3,5	1,7	0,3	4,9	> 3,5: 2
FT4, pmol/L	n=68	7-16	14,3	9,0	21,0	> 16: 15
Vekt, kg	n=65		74	44	120	
Alder, år	n=80		44	21	59	
Virusmengde, VM	n=71		5,8 x10 ⁶	33 000	34,8 x 10 ⁶	
Virusmengde, VM	n=71	Andel med høy og lav VM - høy VM: 72 % (n=51), lav VM: 28 % (n=20)				
Behandlingsvarighet, uker	n=80		33	2	71	
Ribavirin-dose, mg	n=76		961	200	1600	
Ribavirin/kg	n=61		13,0	3,2	19,5	

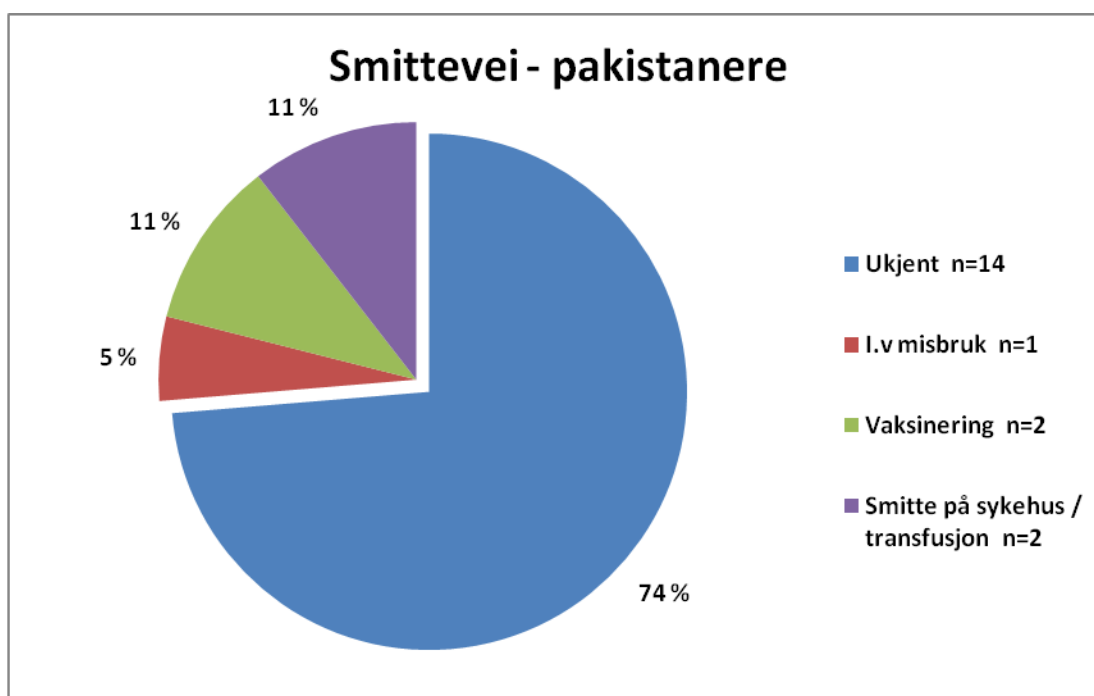
Tabell 2: En oversikt over utgangsverdier for den totale pasientgruppen, n=80, data mangler på en del av verdiene så n er oppgitt for hvert punkt.

IV.2 Smittevei

Dette ble gjort retrospektivt ved gjennomgang av journalene, derfor var det en stor andel ukjente på dette punktet.



Figur 5: Antatt smittevei for etnisk norske, n=43.



Figur 6: Antatt smittevei for pakistanere, n=19.

IV.3 Etnisitet

Oversikt over etnisitet:

- Norge – 43 pasienter – 54 %
- Pakistan – 19 pasienter – 24 %

- Vietnam – 3 pasienter
- Polen og Kina – 2 pasienter hver
- Burundi, Den Domenikanske Republik, Eritrea, Filippinene, Finland, Iran, Spania, Thailand, Tunis, Tyskland og Venezuela – 1 pasient hver

IV.5 Genotyper og etnisitet

Blant de etniske norske var majoriteten G1 med 54 %, 16 % hadde G2 og 30 % hadde G3. For pakistanere var det annerledes med 95 % med G3 og 5 % med G5.

IV.6 Behandlingslengde

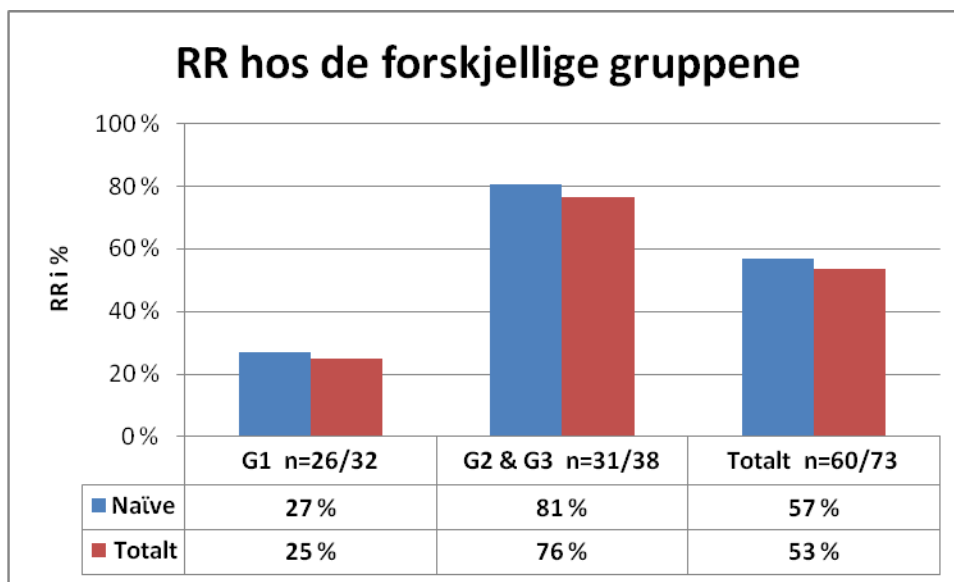
Som standardbehandling skal G1, G4 og andre behandles i 48 uker, mens G2 og G3 skal behandles i 24 uker (28). Av populasjonen kan vi se at 47 % ble satt opp til 24 ukers behandling, 53 % ble satt opp til 48 ukers behandling, det var henholdsvis 4 og 3 som ikke fullførte behandlingen i de 2 gruppene.

Av de med G1, n=34, ble alle satt opp til 48 ukers behandlingsvarighet. Det ble også alle innslag av andre genotyper enn G2 & G3. For G2 & G3 ble alle bortsett fra en pasient satt opp til 24 ukers behandlingsvarighet, den ene med G3a skulle rebehandles etter tidligere relapse og ble satt opp til 48 ukers behandlingsvarighet.

IV.7 RR for de forskjellige gruppene

HCV RNA prøve i uke 4 var registrert hos 73 av de 80 pasientene (91 %). Av figur 7 ser vi hvordan disse fordelte seg i de 2 gruppene:

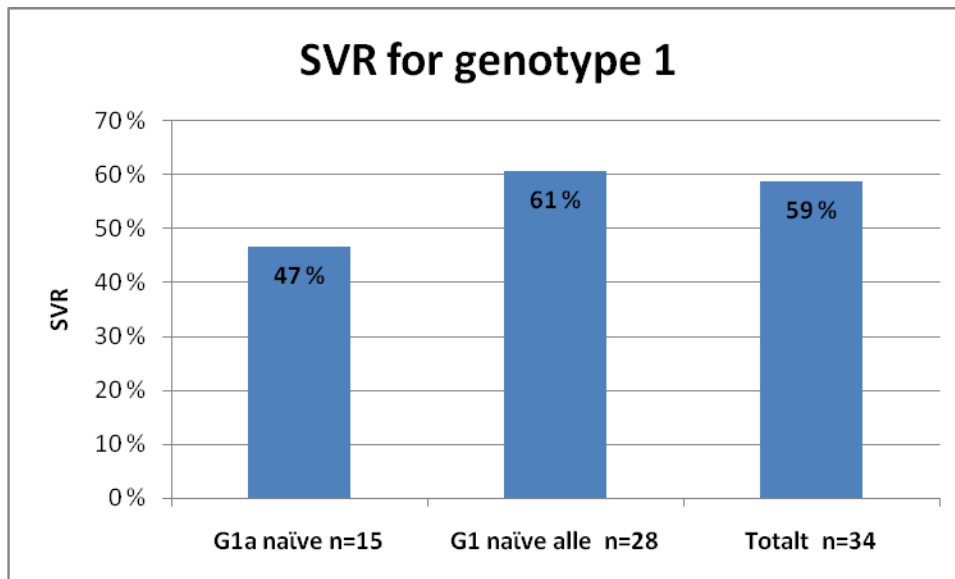
- Behandlingsnaïve oppnådde en høy andel av RR i alle gruppene. Den var lav for G1 med 27 % for de behandlingsnaïve. Det var kun 5 behandlingsnaïve pasienter med G2, alle oppnådde RR. De behandlingsnaïve med G3 oppnådde RR i 77 % av tilfellene. For G2 eller G3 oppnådde 81 % av de behandlingsnaïve pasientene RR. Totalt oppnådde 57 % av de behandlingsnaïve pasientene RR.



Figur 7: RR hos de forskjellige gruppene, n=73. Det var en pasient med G1 som vi ikke fant ut om var behandlet tidligere, er kun tatt med i beregningene for total-RR.

IV.8 Behandlingsresultater for genotype 1

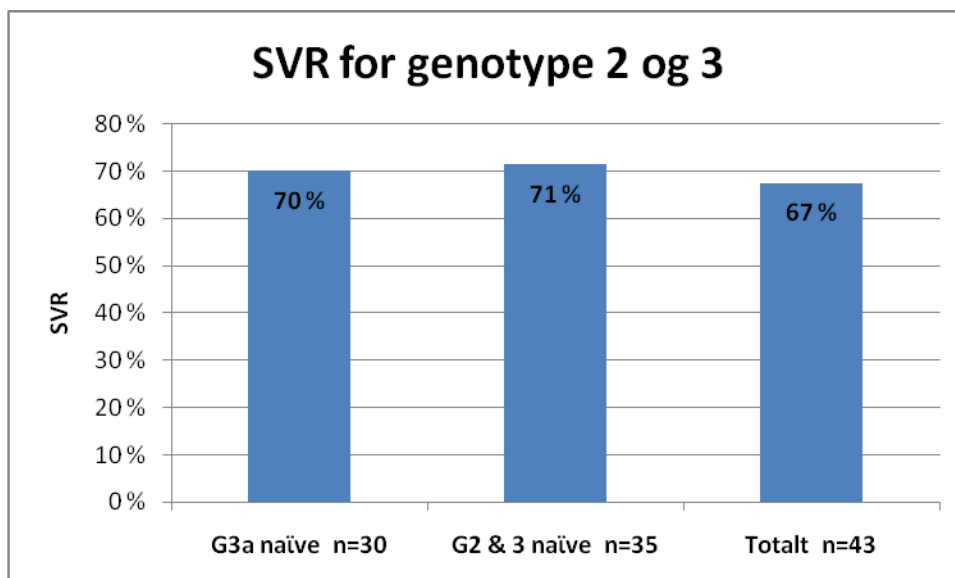
I denne gruppen var det totalt 34 pasienter. En pasient fant vi ikke ut om var behandlet tidligere eller ikke, denne oppnådde SVR. Tre pasienter seponerte behandlingen. 5 pasienter hadde gjennomført ett eller flere behandlingsforsøk tidligere, mens 28 var behandlingsnaïve.



Figur 8: SVR for genotype 1.

IV.10 Behandlingsresultater for genotype 2 og 3

I denne gruppen var det totalt 43 pasienter, 4 seponerte behandlingen. 8 hadde gjennomført ett eller flere behandlingsforsøk tidligere, 35 var behandlingsnaïve.



Figur 9: SVR for genotype 2 og 3.

IV.11 Behandlingsresultater for de andre genotypene

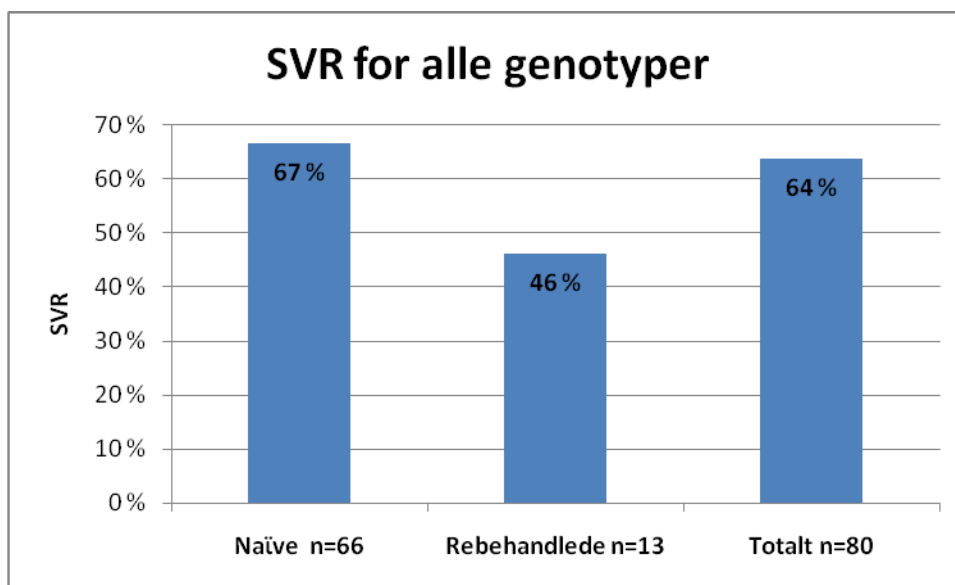
Alle tre var behandlingsnaïve, og skulle opprinnelig behandles i 48 uker. En avsluttet imidlertid etter 24 uker og oppnådde likevel SVR.

Oversikt over pasientene:

- G5a – opprinnelig fra Pakistan, ukjent smittevei – SVR
- G6a – opprinnelig fra Vietnam – smittet ved vaksinasjon i Vietnam på 1970-tallet – Relapse etter 6 mnd
- Ikke typbar HCV infeksjon – opprinnelig fra Kina – SVR (med 24 ukers behandling)

IV.12 Behandlingsresultater for alle

I den totale populasjonen oppnådde 67 % av de 66 behandlingsnaïve pasientene SVR. I gruppen med rebehandlete pasienter oppnådde 46 % av pasientene SVR. Totalt oppnådde 64 % av pasientene SVR.



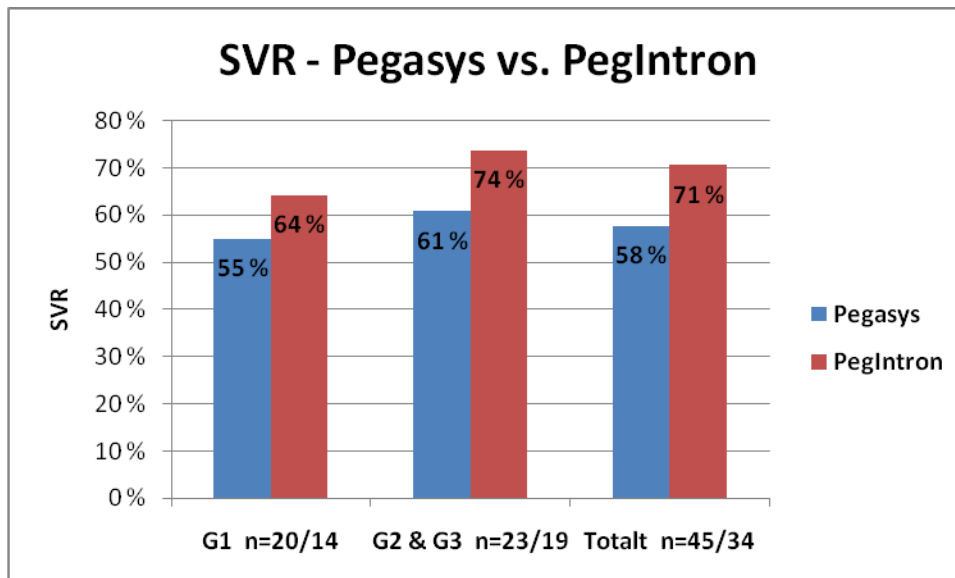
Figur 10: SVR for alle genotyper.

IV.13 Behandlingsresultater for Pegasys versus PegIntron

Det manglet kun data på en av de 80 pasientene i studien. Av de resterende (n=79) fikk 57 % Pegasys og 43 % PegIntron. Fordelingen av genotyper i gruppene følger av tabell 3, der antall pasienter i de respektive gruppene er angitt. Som vist i figur 15 under ser vi SVR hos de forskjellige pasientgruppene.

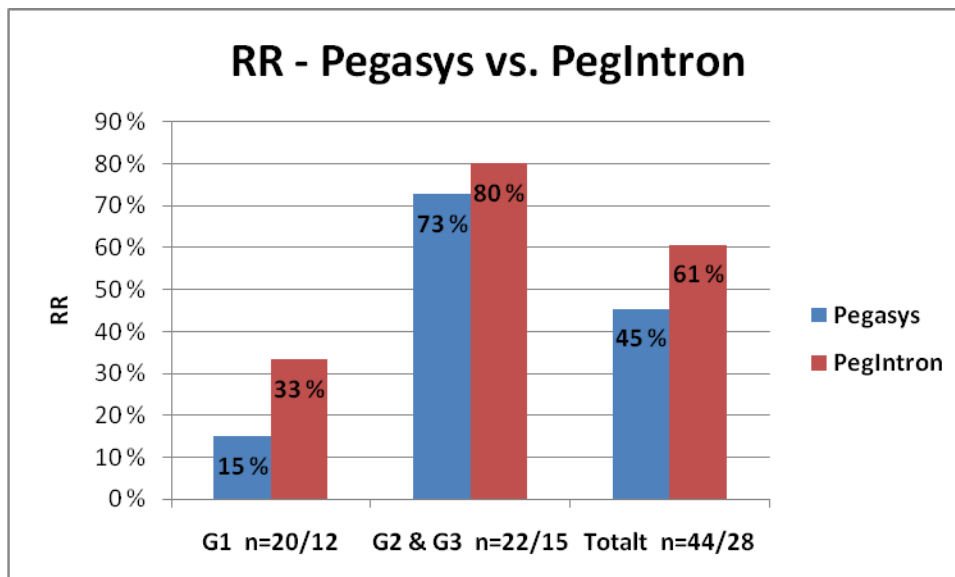
	<i>Pegasys</i>	<i>PegIntron</i>
G 1	20 (59 %)	14 (41 %)
G2 & 3	23 (55 %)	19 (45 %)
Totalt	45 (57 %)	34 (43 %)

Tabell 3: Genotyper og Interferon, antall pasienter i gruppene.



Figur 11: SVR for Pegasys vs. PegIntron, n=79.

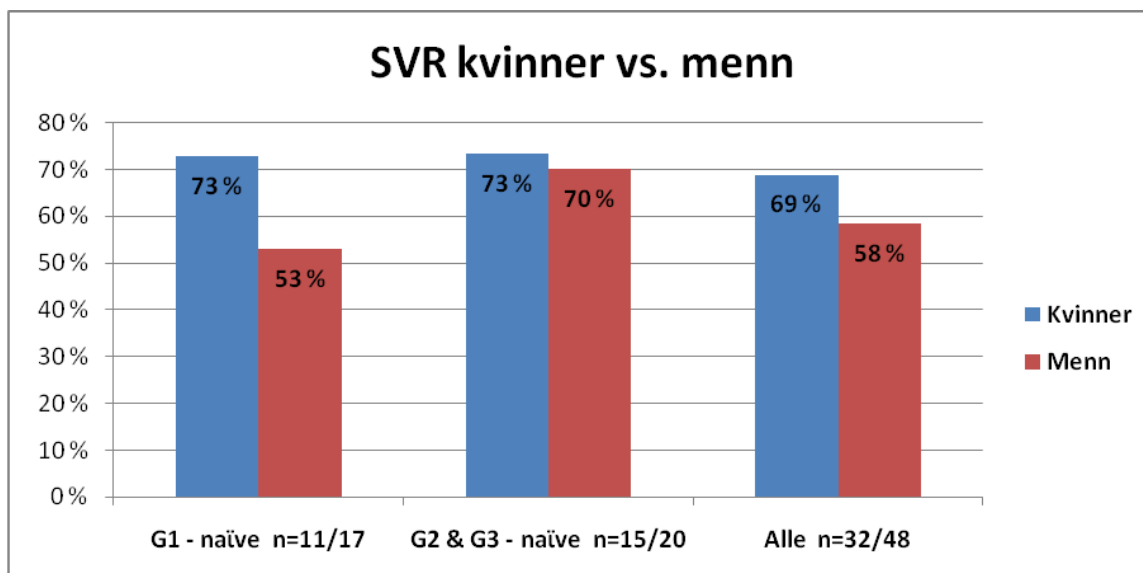
Vist i figur 12 er oppnådde verdier av RR i de to gruppene. Det var 7 pasienter hvor det ikke var registrert HCV RNA prøve på fra uke 4, dermed er 72 pasienter utgangspunktet for beregningene. PegIntron hadde en høyere andel som oppnådde RR i alle gruppene.



Figur 12: RR hos pasienter som fikk Pegasys versus de som fikk PegIntron, n=72.

IV.14 Behandlingsresultater for kvinner versus menn

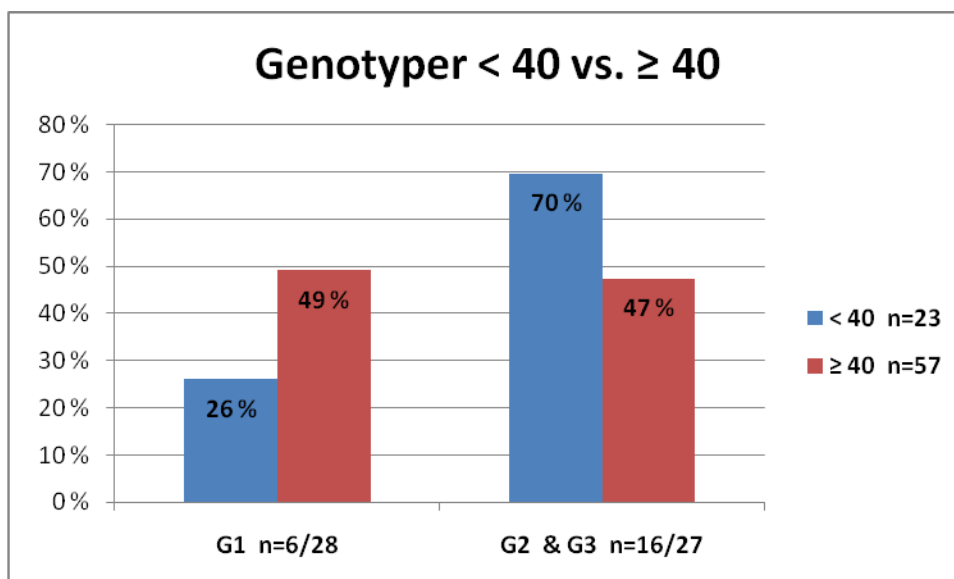
I populasjonen var menn i flertall med 60 %. Menn hadde en høyere andel av G1 enn kvinner, 46 % versus 38 %. Kvinner hadde en tilsvarende høyere andel med G2 eller G3, 59 % versus 50 %.



Figur 13: SVR hos kvinner versus menn, n=80.

IV.15 Behandlingsresultater for unge versus eldre

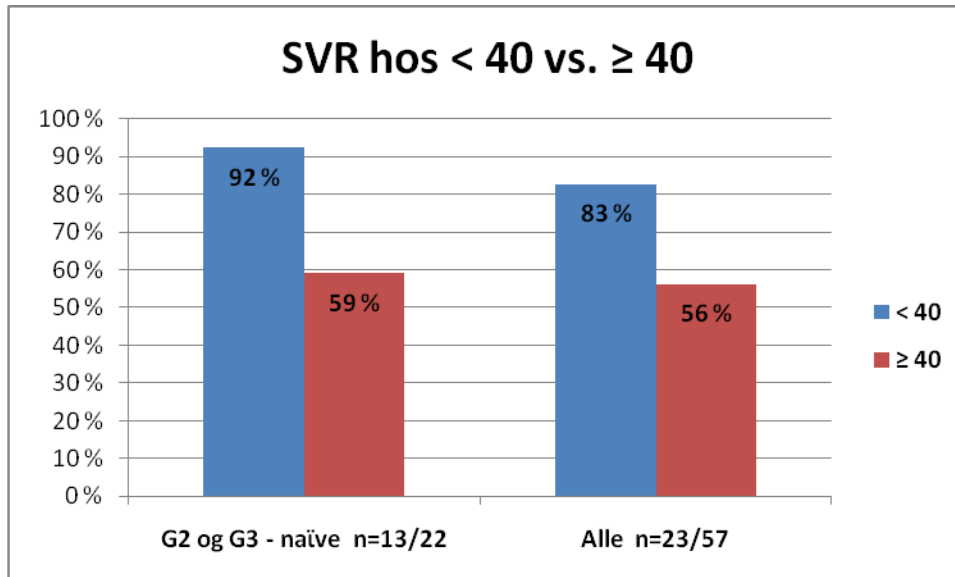
I studier er det vist at sannsynligheten for å oppnå SVR minker jo eldre pasientene er, derfor bør man behandle en kronisk HCV infeksjon hos yngre dersom dette er indisert (6). I populasjonen var det en majoritet av pasienter i gruppen 40 år og eldre med 69 %. Som vist i figur 14 over fordelingen av de ulike genotypene, var det en betydelig høyere andel av de med G1 i den eldre gruppen, mens det var en betydelig høyere andel av G2 eller G3 i den yngre gruppen. 14 % i den yngre gruppen var behandlet tidligere, mot 18 % i den eldre gruppen.



Figur 14: Genotyper hos < 40 versus ≥ 40, n=80.

Som vist av figur 15, kom gruppen < 40 år bedre ut i alle grupper. Totalt sett oppnådde gruppen < 40 SVR hos 83 %, mens de ≥ 40 år oppnådde SVR hos 56 %. For G1 naïve var

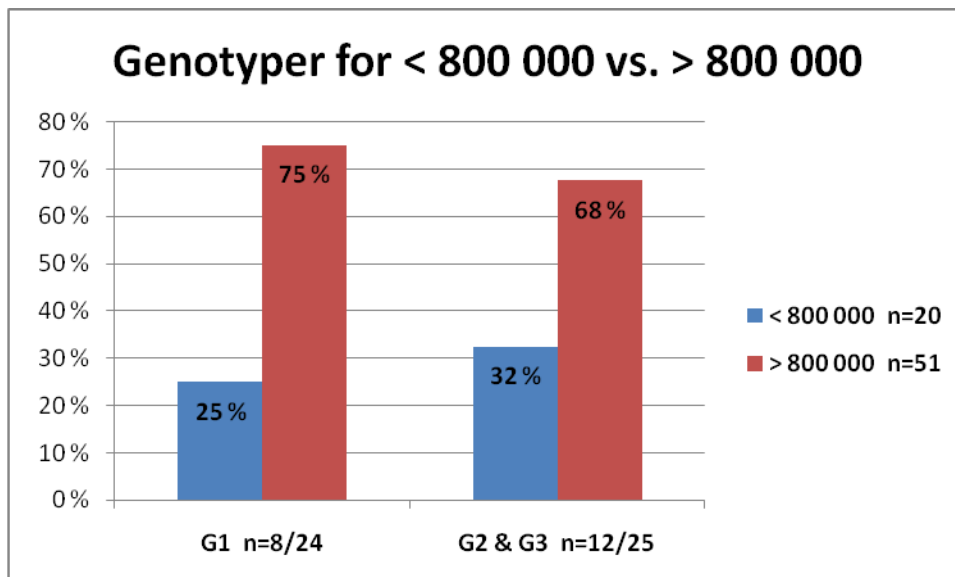
det kun 5 pasienter i gruppen < 40 år og 23 pasienter i gruppen ≥ 40 år, totalt sett oppnådde disse SVR hos 61 %.



Figur 15: SVR hos de < 40 versus de ≥ 40, n=80.

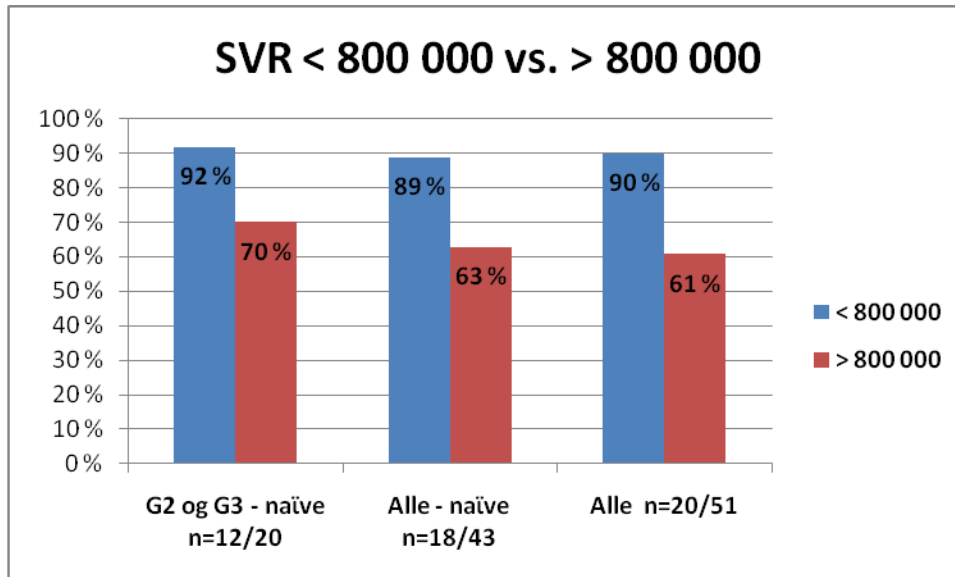
IV.16 Behandlingsresultater for høy virusmengde versus lav virusmengde

Virusmengde (VM) før oppstart er vist å ha en påvirkning for oppnådd SVR etter behandling (22). Studier setter cut-off på 800 000 IU/ml (varierer noe avhengig av genotype) ved baseline prøver. VM var oppgitt ved oppstart hos 71 av pasientene (89 %). 28 % (n=20) av pasientene hadde VM < 800 000 IU/ml før oppstart og 72 % (n=51) av pasientene hadde VM > 800 000 IU/ml før oppstart.



Figur 16: Genotyper for < 800 000 IU/ml versus > 800 000 IU/ml, n=71.

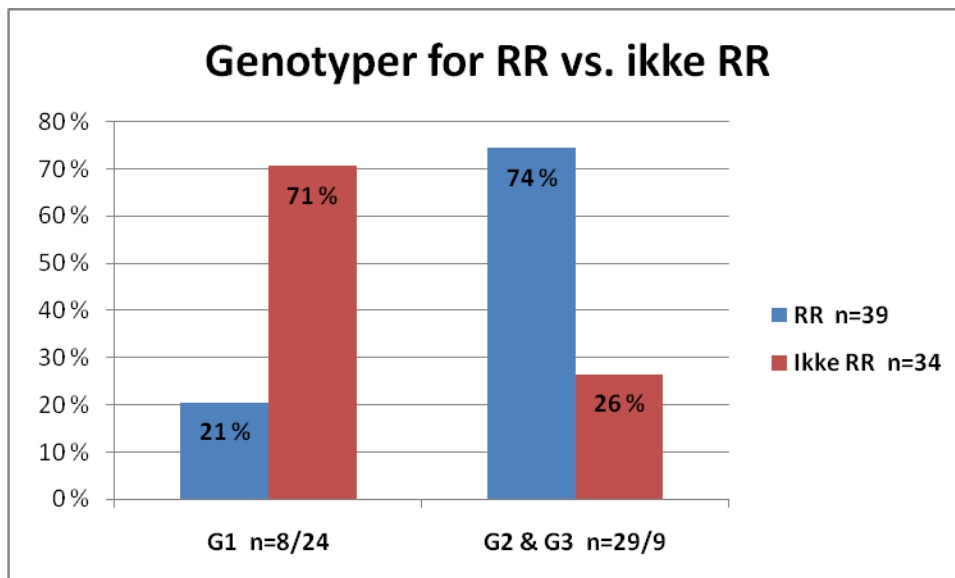
Av figur 17 ser vi at lav VM gav en høyere andel pasienter med SVR enn for de med høy VM. Samlet oppnådde henholdsvis 90 % og 61 % SVR i disse to gruppene.



Figur 17: SVR hos de med < 800 000 IU/ml versus de med > 800 000 IU/ml, n=71.

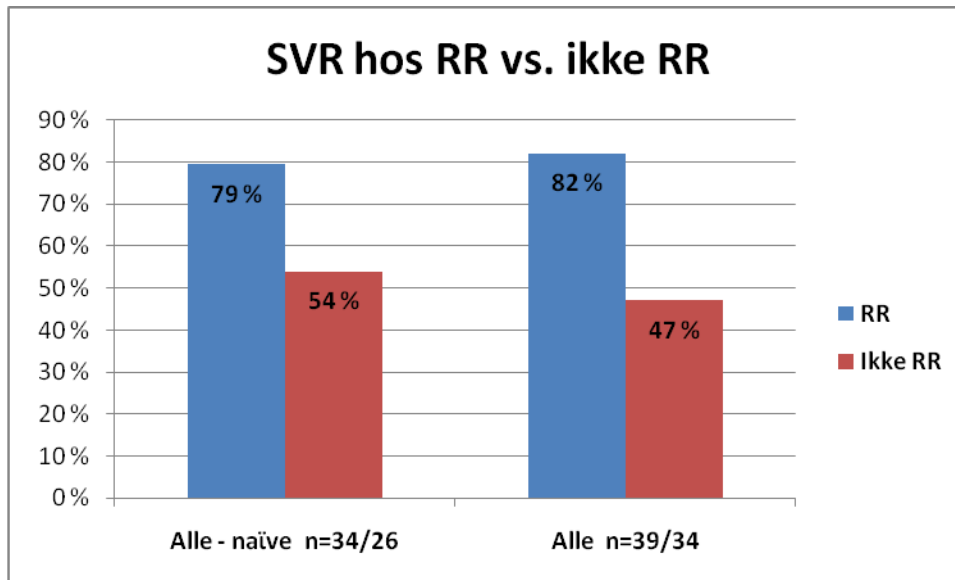
IV.17 Behandlingsresultater hos de med RR versus de uten RR

Fordelingen av genotypene i de to gruppene er vist i figur 18 under. G2 & G3 var største gruppe hos pasientene som oppnådde RR med 74 %, mens G1 var største gruppe hos pasientene uten RR med 71 %. Det var derimot få pasienter i de to gruppene i mindretall.



Figur 18: Genotyper for RR og ikke RR, n=73.

Som vist i figur 19 oppnådde 82 % av alle pasienter med RR også SVR, mot 47 % hos pasientene som ikke oppnådde RR.



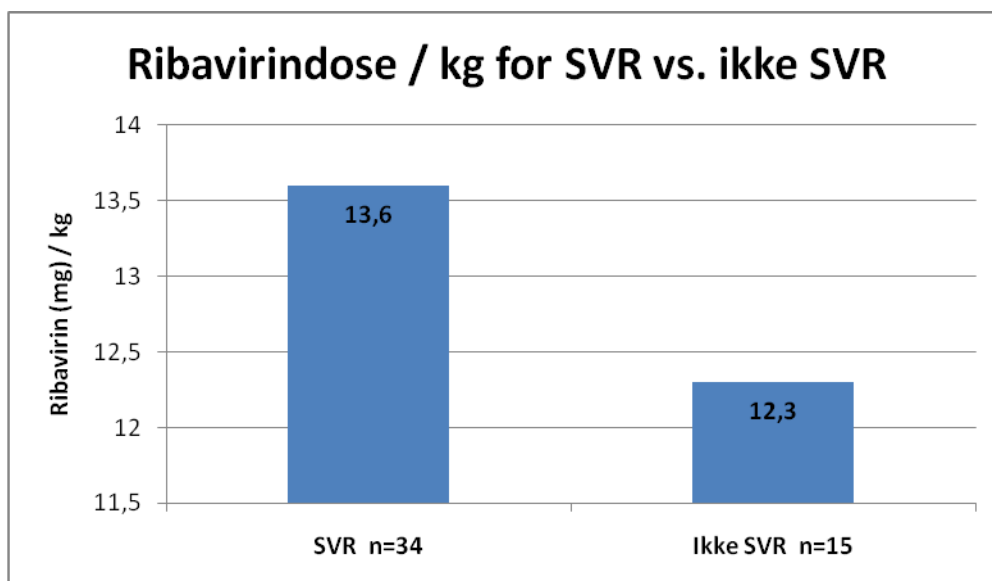
Figur 19: SVR hos de med RR versus de uten RR, n=73.

IV.18 Ribavirindose

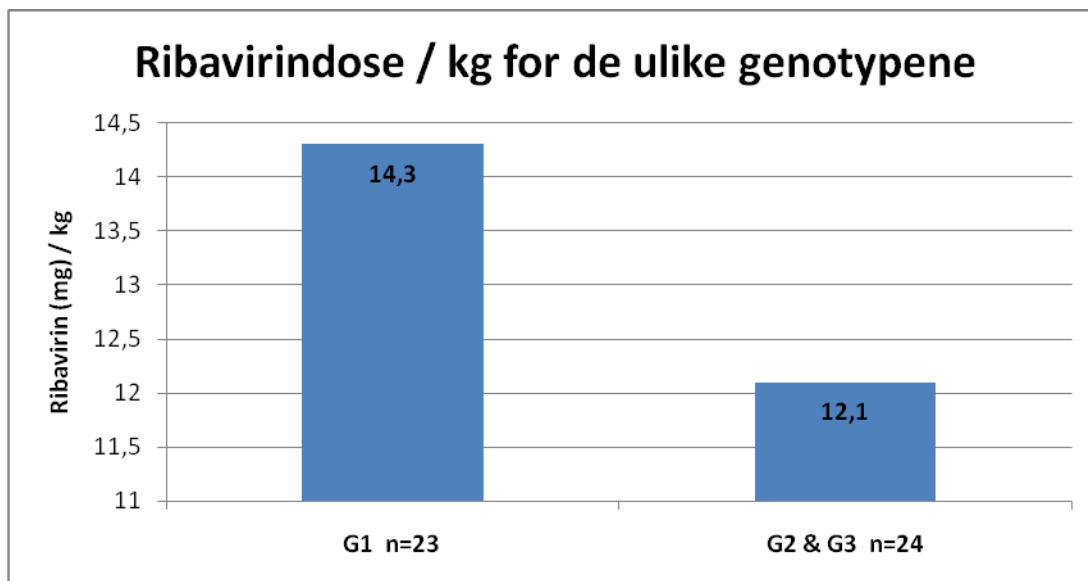
Videre følger beregninger gjort på ribavirindoser. For å beregne ribavirindose / kg for pasientene måtte følgende være oppgitt:

- Vekt (kg) ved oppstart eller underveis i behandlingen.
- Ribavirindosering ved oppstart og eventuelle dosejusteringer eller perioder uten ribavirin underveis i behandlingsforløpet.
- Behandlingsvarighet.
- Det er ikke tatt høyde for lav compliance, kun oppgitt ribavirindosering.

Det var ikke mulig å finne ut ribavirindose/kg for 19 pasienter, ytterligere 12 hadde fått behandling utenfor normert tid og er ikke regnet med. Antall pasienter for disse beregningene er derfor 49.



Figur 20: Ribavirindose for de ulike utfallene av behandling, n=49.



Figur 21: Ribavirindose for de ulike genotypene, n=47.

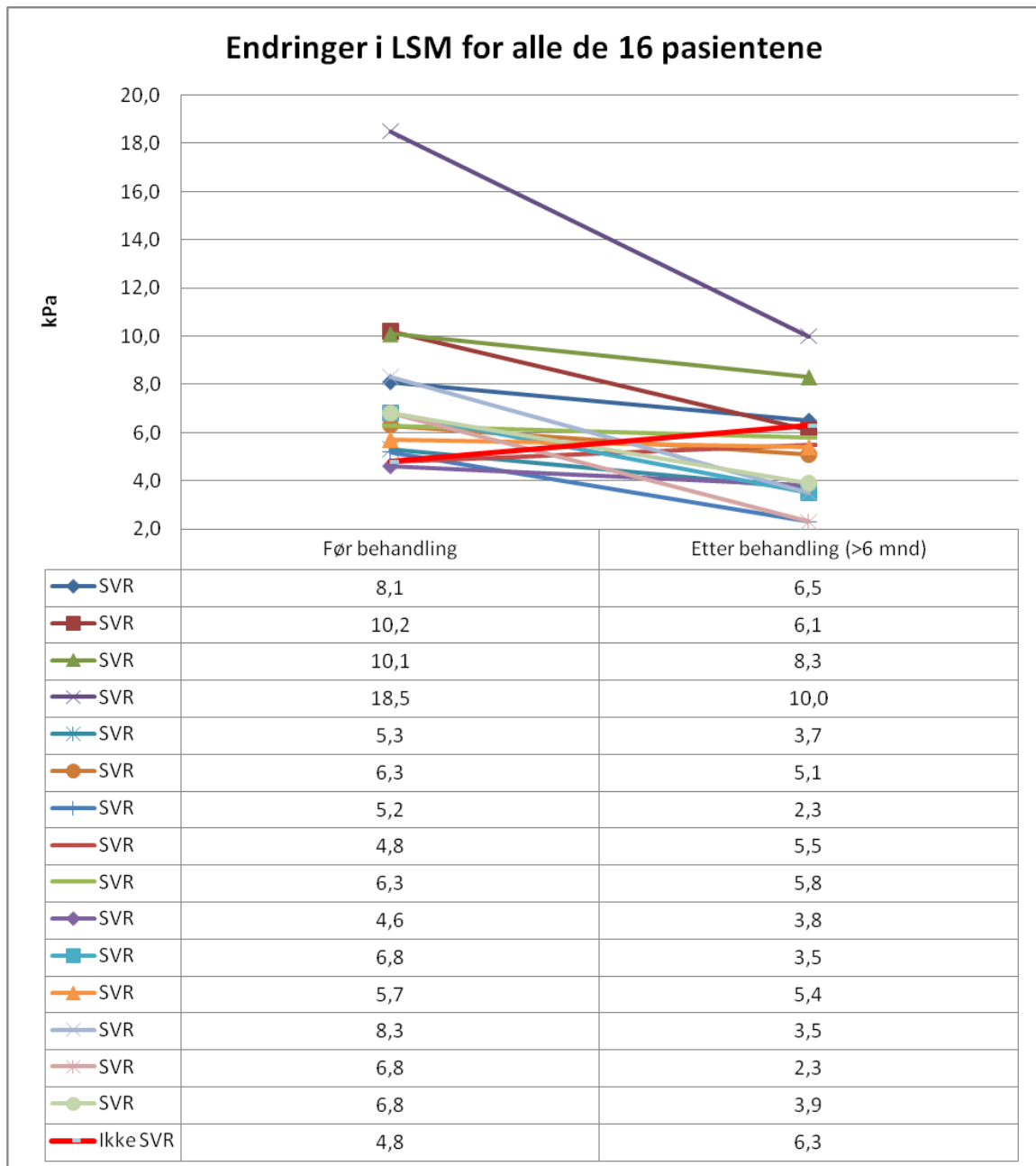
IV.19 FibroScan resultater

Etter inklusjonskriteriene var det 16 pasienter som ble satt opp til oppfølgingsmålinger. Det ble to grupper med pasienter:

- De som allerede var fulgt opp i 6 mnd etter avsluttet behandling: n=7.
 - Alle disse hadde oppnådd SVR.
- De som ennå ikke hadde vært til kontroll 6 måneder eller mer etter behandling: n=9.
 - Her oppnådde alle bortsett fra en pasient SVR

Populasjonen:

- Det var 6 kvinner og 10 menn
- Gjennomsnittsalderen var 45 år (29-59).
- Fordelingen av genotyper var:
 - G1 – 7 pasienter
 - G2 – 2 pasienter
 - G3 – 7 pasienter



Figur 22: Endringer i LSM for alle de 16 pasientene, n=16.

Ved gjennomgang av resultatene i SPSS var nedgangen i kPa var statistisk signifikant med en p-verdi på 0,001.

Før behandling hadde gruppen som oppnådde SVR en gjennomsnittlig verdi av FS-målingene på 7,6 kPa (4,6 – 18,5), mens de 6 måneder eller mer etter behandling hadde fått en nedgang i leverens stivhetsgrad til 5,0 kPa (2,3 – 10,0).

For den pasienten som ikke oppnådde SVR etter behandling, var det en økning i leverens stivhetsgrad målt med FS-målinger fra henholdsvis 4,8 kPa før oppstart behandling til 6,3 kPa 6 måneder eller mer etter behandling.

IV.20 Seponerte, non-respondere og relapsere

Det var totalt 29 pasienter som ikke oppnådde SVR, disse er delt opp i 3 grupper nedenfor og data for hver av gruppene er lagt i tabell 4.

	Seponerte n=7	Non-respondere n=7	Relapsere n=15
Kvinner : Menn	2 : 5	2 : 5	5 : 10
Gjennomsnittlig alder (min-maks)	48 (39-54)	46 (30-56)	47 (35-58)
Etnisitet (etnisk norske, pakistansk)	6, 1	5, 0	9, 4
Behandlingslengde i uker (min-maks)	6 (2-14)	31 (15-58)	36 (11-60)
Behandlingsnaïve	6	3	13
Smittevei (i.v. misbruk, ukjent)	3, 2	3, 1	7, 5
RR (HCV RNA negativ uke 4)	n=3: 1	n=7: 0	n=15: 6
Genotyper (G1, G2 & G3)	3, 4	6, 1	5, 9
Virusmengde (min-maks)	n=6: $8,5 \times 10^6$ ($2,0 \times 10^5$ - $34,8 \times 10^6$)	n=5: $4,8 \times 10^6$ ($1,5 \times 10^6$ - $9,8 \times 10^6$)	n=11: $9,7 \times 10^6$ ($8,5 \times 10^5$ - $31,8 \times 10^6$)
Ribavirindose (mg) (min-maks)	n=6: 1080 (800-1350)	n=7: 980 (450-1600)	n=14: 900 (400-1400)
Gjennomsnittlig vekt (kg) (min-maks)	n=6: 81 (58-110)	n=7: 75 (61-93)	n=13: 79 (55-120)
Ribavirindose (mg) / kg (min-maks)	n=6: 11,1 (5,4-13,8)	n=6: 14,5 (12,9-15,8)	n=12: 11,6 (6,7-14,9)
METAVIR, median (min-maks)	n=6: F2 (F0,F4)	n=4: F3 (F2,F3)	n=10: F2 (F0,F3)

Tabell 4: Oversikt over gruppene med seponerte, non-respondere og relapsere.

V. Diskusjon

Hvorfor har vi gjort dette?

Denne retrospektive gjennomgangen av ferdigbehandlede HCV pasienter på Aker utenom studieprotokoll, er gjort mtp å få en oversikt om behandlingstilbudet ved Aker kan måle seg med hva som er vist til i store studier (37).

I tillegg ville denne gjennomgangen skape en god oversikt over HCV pasientgruppen, noe vi vil kunne trekke ut erfaringer fra og bruke videre.

470 pasienter ble identifisert ut ifra en aktivitetsoversikt, totalt 3143 polikliniske konsultasjoner eller innleggelser i avdelingen. De fleste av disse hadde igjen blitt henvist til Aker og hovedsakelig Leveravdelingen etter:

- Påvist antistoffer mot Hepatitt C virus
- Påvist positiv Hepatitt C virus RNA i serum
- Påvist forhøyede transaminaser
- På mistanke om Hepatitt C smitte
- Til utredning av leversykdom, hvor man etter hvert fant at pasienten hadde Hepatitt C smitte

Det har ikke vært mulig å finne ut hvor mange av disse som har vært vurdert til behandling, mange av disse pasientene går også til årlige kontroller for å følge utviklingen av en allerede oppdaget HCV infeksjon. Det har også blitt rekruttert en ukjent

andel pasienter til internasjonale studier i den gitte perioden, disse har også vært registrert i aktivitetsoversikten.

Utredningen av pasientene

Når pasientene kommer til første polikliniske time ved Aker blir de i første omgang satt opp til en utredningstime med lege. Allerede her har vi fått et henvisningsskriv fra henvisende lege med varierende grad av informasjon og supplerende undersøkelser. Videre blir det så gjort en grundig anamnese og en utredning for å utelukke alle andre leversykdommer. Andre ting som gjøres hos pasienter med mistanke om Hepatitt C smitte er:

- Nye HCV RNA prøver og genotyping, samt antistoffprøver dersom dette ikke er tatt
- Medisinsk blodprøvepakke med full leverstatus
 - Anti-HIV, HBsAg
 - Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter
 - Albumin, INR, kreatinin
 - ASAT, ALAT, alkalisk fosfatase, Bilirubin, gamma GT
 - IgG, autoantistoffer: ANA, SMA, AMA
 - TSH, fritt T4
 - Urat
 - Blodsukker, HbA1c
 - Ferritin, S-jern, TIBC
 - Hepatitt Serologi: HAV, HBV, EBV
- Ultralydundersøkelse av lever, galleveier og milt
- Eventuelt en leverbiopsi ved påvist HCV G1
 - Det forekommer at pasienter nekter å bli med på dette, da vurderes det i hvert tilfelle hvor nødvendig det er og om det er mulig kun å gjøre en FibroScan måling
- En FibroScan måling for å vurdere leverens elastisitet, har blitt gjort siden sommeren 2007
- Eventuelt en leverbiopsi for å vurdere komorbiditet (NASH, AIH) eller vurdere mulighet for avansert fibrose/cirrhose hos HCV pasienter

Populasjonen

På avdelingen på Aker var det to store populasjoner:

- Etnisk norske med 43 pasienter, 54 % av populasjonen.
- Pakistanske med 19 pasienter, 24 % av populasjonen.

Ser vi på hvilke genotyper som dominerte i de to store etniske gruppene; de etnisk norske og pakistanere, finner vi store forskjeller på disse subpopulasjonene. Først så vi for etnisk norske at G1 stod for hoveddelen av de smittede med 54 %. De fleste i denne populasjonen var tidligere sprøytemisbrukere.

For pakistanere var det en helt annen trend, her var faktisk alle unntatt en pasient smittet med G3. Vi ser derfor at det var stor forskjell på hvilken genotype pasienter mest sannsynlig ville være smittet med når man på forhånd visste hvor pasienten kom fra. Av

studier er det vist at punktprevalensen for HCV RNA positive i Pakistan er opp mot 8-10 % (9).

I store studier er etnisiteten til pasientene mye mer variert enn i populasjonen til OUS, Aker. Etnisiteten til pasientpopulasjonen i denne gjennomgangen reflekterte i større grad befolkningen i opptaktsområdet til OUS, Aker.

Gjennomsnittlig alder var 44, se oversikten i figur 4. Der kunne vi også ane at det var en eldre subpopulasjon ≥ 40 år som ble smittet for > 20 år siden, før HCV var erkjent. Spredningen i alder var fra 21 til 59 år ved oppstart. Dette viste at det både ble behandlet unge pasienter som ville tjene på å behandles tidlig og eldre pasienter hvor man forsøkte å få de virusfrie, selv om responsraten hos eldre pasienter er vist å være noe lavere (6).

Andelen menn i populasjonen var 60 %, noe som var litt lavere enn Hadziyannis sin studie (37). Gjennomsnittlig vekt var 74 kg, med variasjon fra 44 til 120 kg, dette var også litt lavere enn studien (37). Gjennomsnittlig trombocytaltall var $222 \times 10^9/L$, med variasjon fra 53 til $399 \times 10^9/L$. Vi hadde 9 pasienter som hadde trombocytterverdier under $145 \times 10^9/L$, som var under referanseverdiene. Gjennomsnittlig INR verdi var 1,1, det var 4 pasienter med $INR > 1,2$. Disse data indikerer at det var en lav andel av pasienter med avansert leverfibrose/cirrhose.

En stor andel av pasientene hadde ”ukjent” smittevei, særlig var denne andelen høy for ikke etnisk norske pasienter. Dette kunne skyldes flere ting; legene kan ha unnlatt å skrive det ned i journalen, det kan faktisk ha vært ukjent, pasientene har ikke villet innrømme tidligere i.v. sprøytemisbruk eller jeg har ikke lett godt nok. Av de med oppgitt smittevei var godt over halvparten fra tidligere i.v. sprøytemisbruk, særlig var denne andelen høy blant etnisk norske.

Genotyper

Det var en lett overvekt av pasienter med G2 eller G3 med 54 % i populasjonen, 43 % av pasientene hadde G1. Det var også G2 hos 9 % av pasientene, mens 4 % var innslag av mer eksotiske genotyper, disse gruppene var derimot små med henholdsvis 7 og 3 pasienter.

Det kan være en kunstig høy andel av pasienter med G1 i populasjonen, da det ble rekruttert pasienter med særlig G2 eller G3 til studier i den gitte perioden. Med f. eks North-C ledet av Olav Dalgard, som rekrutterte behandlingsnaïve pasienter med G2 eller G3 fra mars 2004 til september 2005, eller KBC studien.

En annen årsak kan ha vært at det var en økning i pasienter med G1 som ble behandlet i perioden. Helge Bell laget i 1996 en oversikt over genotypene i populasjonen. Der stod G1 for kun 35 % av tilfellene, G3 stod for majoriteten av tilfellene med 50 %, G2 med 13 % og andre sjeldne genotyper med 2 %. I forhold til denne populasjonen har Aker sin populasjon en større andel med G1, mens noe lavere andel med G2 eller G3.

Behandling

Ved OUS, Aker blir pasienter med G2 eller G3, som rebehandles etter tidligere forsøk med standardbehandling eller eldre behandlingsmetoder, satt opp til 48 ukers behandlingsslengde. Pasienter med G2 eller G3, som har fått utført levertransplantasjon, settes også opp til 48 uker med behandling. Pasienter med G1 som har blitt rebehandlet har man også valgt å starte med en høyere ribavirindose for å øke muligheten for å oppnå SVR.

Noen pasienter ble behandlet lengre enn det som var planlagt, dette som oftest for å øke sannsynligheten for å oppnå SVR. Disse pasientene var som oftest Late Responders (LR), det vil si at de ble HCN RNA negativ i uke 12. Det kan også ha vært pasienter som hadde behandlingspauser pga sykdom underveis, enten med total stopp i behandling eller redusert dose, disse kunne man velge å forlenge behandlingsvarigheten hos for å øke sannsynligheten for å oppnå SVR. Dette hadde vi et par eksempler på:

- Pasient med G3a, kvinne, 51 år gammel, behandlingsnaïv, høy virusmengde (860 000 IU/ml), får 2log fall i virusmengde (VM) i uke 12 og blir først HCV RNA negativ i uke 24. Fortsetter behandling slik at total behandlingsslengde blir 52 uker, HCV RNA negativ 6 måneder etter fullført behandling, SVR.
- Pasient med G1a, mann, 49 år gammel, tidligere behandlet i AHA-I studien, non-responder, høy VM (11 600 000 IU/ml), får 2log fall i VM i uke 12 og blir først HCV RNA negativ i uke 24. Fortsetter behandling slik at total behandlingsslengde blir 71 uker, HCV RNA negativ 6 måneder etter fullført behandling, SVR.

Det var også noen tilfeller der pasienter har måttet avslutte behandling før den egentlige dato. Dette skyldes som oftest alvorlige bivirkninger som vi ikke har klart å behandle eller minke, ved f. eks å redusere dosen av ribavirin. Dette har som oftest endt med relapse, men noen tilfeller overrasket:

- Pasient med G3a, kvinne, 26 år gammel, behandlingsnaïv, lav VM (700 000 IU/ml), ikke tatt HCV RNA i uke 4, men negativ i uke 8. Avslutter behandling etter kun 17 uker pga. bivirkninger, HCV RNA negativ 6 måneder etter avsluttet behandling, SVR.
- Pasient med G3a, kvinne, 48 år gammel, behandlingsnaïv, høy VM (5 600 000 IU/ml), RR, avslutter behandling etter kun 11 uker pga. bivirkninger, HCV RNA positiv 6 måneder etter avsluttet behandling, relapse.

Ved OUS, Aker, finnes en egen leverseksjon hvor hepatologer har hovedansvaret for behandlingen og to spesialutdannede sykepleiere sørger for driften av Hepatitt C Poliklinikken. Her har vi en egen dag i uken hvor vi kun fokuserer på pasienter med virale hepatitter. Hovedsakelig HCV, men også noe behandling av pasienter med kronisk HBV.

- Her følges de tett underveis i behandlingen med oppmøte på gitte uker i behandlingsforløpet.
- De følges nøye opp mtp compliance, der man spør ved hvert møte om pasienten har tatt alle ribavrintablettene og om det har gått bra med sprøytene
- Det er også mulighet for tilleggsmøter hvis pasientene trenger det eller hvis det er pasienter med særlige behov, f. eks pasienter som har fått utført levertx eller går til dialyse.

- Behandlingen vurderes fortløpende og korrigeringer i f. eks ribavirindose eller interferondose kan endres underveis.
- Det blir også screenet for bivirkninger på disse møtene og man forsøker så godt man kan å hjelpe pasientene med dette.
- Ved alvorlige komplikasjoner i form av anemi, neutropeni eller infeksjoner vil de bli tatt godt vare på og eventuelt innlagt på avdelingen for nødvendig behandling.

Det er vist i studier ved OUS, Aker, at man kan forkorte behandlingsforløpet for pasienter med G2 eller G3 som oppnår RR i uke 4 ned til kun 14 og 16 uker (20,21). Dette har ikke blitt implementert på avdelingen på Aker, men noen pasienter har forkortet behandlingsforløpet pga. f. eks bivirkninger.

Genotype 1

Av figur 7 ser man at 27 % av de behandlingsnaïve pasientene med genotype 1 oppnådde RR. Dette var høyere enn hva studier har vist med 11-12 % (1), det er derimot andre studier som viser til RR opp mot 20 %. At vi hadde en så høy andel pasienter med RR kan da være et grunnlag for at vi har oppnådd en SVR på 61 % av de behandlingsnaïve pasientene. I samme studie oppnådde de SVR hos 38,0-40,9 % av pasientene. Andre studier kan vise til en noe høyere SVR for pasienter med G1 opp mot 52 % (± 6 %) (37).

Bortsett fra en høy andel med RR har vi prøvd å finne frem til andre årsaker til hvorfor vi hadde noe høyere SVR enn studier.

- Av oversikten over alder var 82 % av pasientene ≥ 40 år, kontra 85 % i (1).
- Av oversikten over kjønn var 62 % av pasientene menn, mot 60 % i studier (1).
- For andre prediktorer var det ikke nok pasienter til å trekke slutninger.

Av ting som ikke er målt så er det studier som tyder på at spesialutdannede sykepleiere som følger opp pasientene har betydning for SVR, det var det på OUS, Aker. I tillegg er det også vist at genetikken har noe påvirkning på SVR, noe som kan sammenlignes med andre skandinaviske studier (7).

Genotype 2 og genotype 3

For genotype 2 og 3 så vi av figur 7 at pasientene oppnådde høye verdier av RR, 81 % for de behandlingsnaïve pasientene og 76 % totalt. Dette var høyere enn hva studier har vist med 70,6 % (20). I samme studie oppnådde de SVR hos 90,7 % av pasientene som hadde RR. De behandlingsnaïve pasientene oppnådde SVR for 71 %. Hvis man deler opp genotypene så regner man med at 80-93 % av de med G2 oppnår SVR med standardbehandling, mens 66-80 % av de med G3 oppnår SVR med standardbehandling (3). I Hadziyannis sin studie oppnådde de med genotype 2 eller 3 SVR hos 81 % (± 8 %).

Bortsett fra en høy andel med RR har vi prøvd å finne frem til årsaker til hvorfor vi hadde noe lavere SVR enn studier.

- Av oversikten med VM fant vi at 68 % av pasientene med G2 eller G3 hadde høy VM, dette var omtrent likt med studier der man fant at 65 % av pasientene hadde en VM over 400 000 IU/mL (20). Dersom grensen hadde vært satt til 400 000

IU/mL i denne gjennomgangen så hadde 78 % hatt høy VM, så pasientgruppen til OUS, Aker hadde noe høyere VM.

- Av oversikten over alder var 63 % av pasientene ≥ 40 år. Gjennomsnittlig alder var 42 år, mens median alder var 43 år. Dette var da en litt eldre pasientgruppe enn hva studier har hatt (20).
- Av oversikten over kjønn fant vi at 56 % av pasientene var menn, dette var lavere enn i studier (20). Dette kan ha gitt oss en noe høyere SVR, men ser vi på figur 13 så var det ikke så stor forskjell i disse gruppene med SVR på henholdsvis 73 % og 70 %.
- Det var 9 % med G2, som var noe lavere enn vist i studien til Olav Dalgard med 20 % (20). Pasienter med G2 oppnår SVR i en større grad enn for pasienter med G3 (3). Dette var en liten pasientgruppe, og skal ikke tillegges for mye vekt i denne gjennomgangen.

Økonomi og total respons

Totalt oppnådde 51 av 80 pasienter SVR, 64 %. Dette var en svært god respons for en pasientgruppe, som uten behandling ville ha levd resten av livet med en kronisk leversykdom som kunne ha gitt mange somatiske og psykiske plager, samt ekstrahepatiske manifestasjoner. Selv for de rebehandlede oppnådde 46 % av pasientene SVR. Kostnadene og ikke minst lidelsene pasientene vil få resten av livet gjør denne pasientgruppen til en prioritert gruppe, det vil være mye å tjene på å behandle disse tidlig og til og med rebehandle pasienter med tidligere behandlingssvikt.

Pegasys versus PegIntron

Det ble også gjort retrospektive analyser av SVR og RR for pasienter som hadde fått PegIntron® (pegylert interferon- α -2b) eller Pegasys® (pegylert interferon- α -2a), se figur 11 og 12. Det var en gjennomgående trend at pasienter som hadde fått pegintron hadde bedre respons i alle grupper enn de pasientene som hadde fått pegasys. Disse analysene var basert på små grupper med 79 og 72 pasienter for henholdsvis gruppene med SVR og RR, men det var en trend i vår analyse.

Oppfølgingsstudie med FibroScan målinger

Vi fant en regresjon av leverstivheten målt med FibroScan-målinger fra gjennomsnittlig 7,6 kPa før behandling til 5,0 kPa etter fullført behandling med oppnådd SVR. Etter en statistisk analyse av dataene fant vi at denne nedgangen i verdier var signifikant med en p-verdi=0,001. Dette viste at for de pasientene som oppnådde SVR etter behandling, hadde pasientene fått en tilbakegang av leverstivheten, her indirekte målt med FibroScan-målingene. Vi kan også si at dette ikke indirekte skyldes nedgang av innflammasjon i leveren målt ved ALAT, da disse verdiene var for lave til å kunne påvirke målingene. Det er vist at kun ALAT-verdier over 200 U/L muligens kan påvirke FibroScan-målingene (25, 27, 24).

VI. Konklusjon

Behandlingen som er blitt gitt til pasienter med kronisk HCV infeksjon på Aker i perioden april 2002 til april 2009 har blitt analysert retrospektivt og sammenlignet med resultater fra studier. Vi fant at pasientene har oppnådd varig viruseradikasjon i en lavere

grad for genotype 2 og 3, mens pasientene med genotype 1 hadde oppnådd varig viruseradikasjon i en høyere grad enn hva som er vist i studier.

Populasjonen var dominert av etnisk norske tidligere sprøytemisbrukere og pakistanske innvandrere som preges av ukjent smittevei.

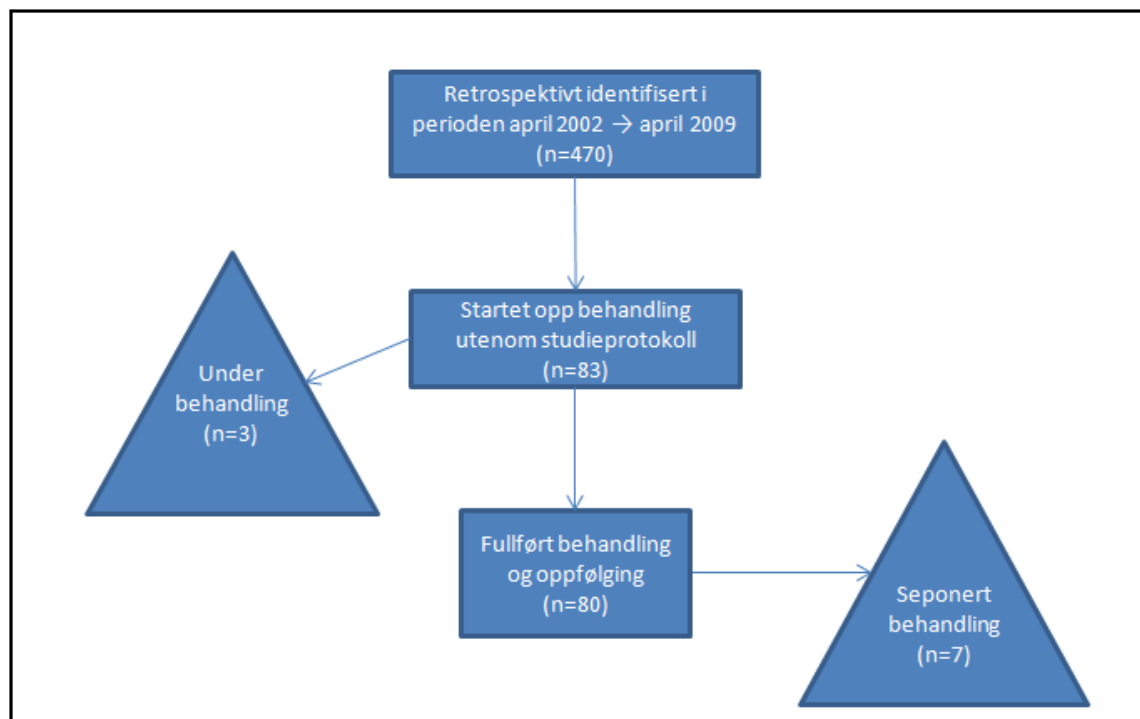
Genotype 2 og genotype 3 dominerte fortsatt i pasientgruppen. Genotype 1 ser imidlertid ut til å øke i pasientgruppen sammenlignet med Helge Bell sin gjennomgang i 1996. Genotype 3 var typisk for den pakistanske populasjonen, mens genotype 1 var fremtredende i den norske populasjonen og for pasienter som har blitt smittet fra i.v. misbruk.

Vi har også analysert data for å se om vi kunne finne årsaker til forskjellen fra studier i andelen av pasienter som oppnådde varig viruseradikasjon. Vi fant at det var en høyere andel pasienter som hadde blitt HCV RNA negative i uke 4 enn hva det var vist i studier.

Av andre parametre kan vi ikke utelukke oppfølgingssystemet ved Hepatitt C poliklinikken og oppfølgingen pasientene våre har fått her, særlig den faste sykepleierkontakten ved hvert møte.

Vi har også fulgt opp 16 ferdigbehandlede pasienter som hadde fått utført leverstivhetsmålinger med FibroScan undersøkelser i forbindelse med oppstarten av behandling. Disse har fått utført nye målinger minst 6 mnd etter fullført behandling. Resultatene fra disse målingene viste samlet en regresjon av leverens stivhetsgrad for alle pasientene som oppnådde varig viruseradikasjon, samt en progresjon for den ene pasienten som fikk relapse av HCV etter fullført behandling. Dette har lært oss at ved å bruke FibroScan målinger som oppfølging etter fullført behandling for HCV infeksjon, kan vi bruke det som en prediktor for utfallet av behandlingen.

Videre studier for å undersøke forskjellene i varig viruseradikasjon i pasientpopulasjonen kontra det som er vist i studier kan gi oss flere svar. Videre studier med oppfølgingsmålinger av ferdigbehandlede pasienter med FibroScan undersøkelser kan styrke funnet med at pasientene får en nedgang i leverstivheten etter vellykket behandling.



Figur 23: Flyttdiagram over pasientpopulasjonen.

VII. Litteraturhenvisninger

1. John G. McHutchison, M.D. et al: Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. N Engl J Med 2009;361:580-93
2. K.R. Reddy et al: Ribavirin: Current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C. Journal of Hepatology 50 (2009) 402-411
3. Stefan Zeuzem: Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives. Nature Clinical Practice: Gastroenterology & Hepatology 2008 Vol. 5 No. 11;610-622
4. de Franchis R, Dell'Era A: Non-invasive diagnosis of cirrhosis and the natural history of its complications. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2007, 21: 3-18.
5. Hepatitis C fact sheet. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Sist brukt 10.08.2009
6. Martin Lagging et al: Treatment of Hepatitis C virus infection: Updated Swedish Consensus recommendations. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2009; 41: 389-402
7. K. Bjørø et al: Effect of Combined Interferon- α Induction Therapy and Ribavirin on Chronic Hepatitis C Virus Infection: a Randomized Multicentre Study. Scand J Gastroenterol 2002; 37: 226-32
8. Nidhi Singh, MD et al: Extrahepatic Manifestations of HCV Infection: A Brief Review and Update. Current Hepatitis Reports 2006, 5:133-141
9. Sanaa M. Kamal MD, PhD: Genotypic Variations Around the World: Is Hepatitis C Virus Evolving? Current Hepatitis Reports 2006, 5: 142-149

10. Tram T. Tran, MD: Hepatitis C Disease Progression: From 5 Years to 50 Years. *Current Hepatitis Reports* 2006, 5: 150-153
11. Kevin M. Comar, MD et al: Coinfection with Hepatitis C Virus and HIV: The Challenges of Management. *Current Hepatitis Reports* 2006, 5: 154-161
12. Jennifer R. Kramer et al: Emerging Epidemiologic Observations in HCV/HIV Coinfection. *Current Hepatitis Reports* 2006, 5: 162-171
13. John S. Aita, MD et al: Liver Biopsy Versus Noninvasive Testing in Chronic Hepatitis C: Where Do We Stand in 2008? *Current Hepatitis Reports* 2008, 7: 51-59
14. Nizar N. Zein, MD: Steatosis and Metabolic Syndrome: An Emerging Enigma in the Natural History of Chronic Hepatitis C. *Current Hepatitis Reports* 2008, 7: 60-63
15. Eliana Z. Agudelo, PA-C et al: Optimizing Therapy in Treatment-Naïve Genotype 1 Patients. *Current Hepatitis Reports* 2008, 7: 64-71
16. Maria Pleguezuelo, MD et al: Does HCV Antiviral Therapy Decrease the Risk of Hepatocellular Carcinoma? *Current Hepatitis Reports* 2008, 7: 72-80
17. Scott Fink, MD, MPH et al: Hepatitis C in Liver Transplant Patients. *Current Hepatitis Reports* 2008 7: 81-87
18. Alessandra Mangina, MD, and Angelo Andriulli, MD: Are HCV Genotypes 2 and 3 the Same or Different? *Current Hepatitis Reports* 2008 7: 88-92
19. Miklos Degre: Virus som forårsaker hepatitt. I: Miklos Degre, Halvor Rollag (Red.) et al: *Medisinsk Mikrobiologi*. ISBN 82-00-45056-2, Gyldendal Norsk Forlag AS 2000, 2000, side 318-339
20. Olav Dalgard et al: Pegylated Interferon Alfa and Ribavirin for 14 Versus 24 Weeks in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 and Rapid Virological Response. *Hepatology*, Vol 47, No 1, 2008: 35-42
21. Mitchell L. Shiffman, M.D. et al: Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for 16 or 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-34
22. Chen-Hua Liu et al: Pegylated Interferon- α -2a plus Ribavirin for Treatment-Naïve Asian Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: A Multicenter, Randomized Trial. *CID* 2008;47:1260-69
23. Helge Bell et al: Genotype, Viral Load and Age as Independent Predictors of Treatment Outcome of Interferon- α -2a Treatment in Patients with Chronic Hepatitis C. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1997; 29: 17-22
24. J. Vergniol et al: Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *Journal of Viral Hepatitis* 2009; 16: 132-140
25. Laurent Castera et al: Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 835-847
26. Laurent Castera et al: Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: Comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *Journal of Hepatology* 2009; 50: 59-68
27. John P. Iredale: Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *The Journal of Clinical Investigation* 2007; 3: 539-548

28. Terapianbefaling: Behandling av hepatitt C hos voksne og barn. Nytt om legemidler. Nr. 1, 2004.
29. Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) ved Folkehelseinstituttet: <http://www.msis.no> – Sist brukt den 21.01.2010
30. Helge Bell: Hepatitt C – En veiledning for pasienter og helsepersonell. Oktober 2002.
31. Felleskatalogen; over farmasøytiske spesialpreparater. ISBN 978-82-450-0799-2, Fagbokforlagetlag 2009; PegIntron – s.1265-1270, Pegasys – s.1262-1265, Rebeto – s.1374-1379, Copegus – s.357-360
32. Gómez-Domínguez E et al: Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008, 27: 441-447.
33. 25 år siden første norske levertransplantasjon: http://www.oslouniversitetssykehus.no/modules/module_123/proxy.asp?C=1067&I=25693&D=2&mid= Sist brukt 1.02.2010
34. Wikipedia – Hepatitt C: http://en.wikipedia.org/wiki/Hepatitis_C. Sist brukt 1.02.2010
35. Choo Q et al (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*: 244 (4902): 359–62.
36. Kuo G et al (1989). An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*: 244 (4902): 362–4
37. Hadziyannis, Stephanos J et al: Peginterferon-[alpha]2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C. *Annals of Internal Medicine* March 2, 2004; 5: 346-355

VIII. Takk til

- Harald Bull Ragnum som ivrig henviste meg til Zbigniew Konopski
- Alle pasienter som har stilt opp og latt seg undersøke
- Personalet i arkivet på Aker
- De 3 helsesekretærene på Medisinsk Gastro- og Infeksjonsavdeling, OUS, Aker – Kari Mette, Wenche og Ellen - som alltid har hjulpet meg hvis det har vært noe og som velvillig har slått av en prat
- De to sykepleierne på Hepatitt C poliklinikken – Gunnhild og Karoline – som alltid har vært hyggelige og hjulpet til
- Overlege John Willy Haukeland med masse tips underveis og førsteklasses hjelp til statistikk
- Olav Dalgard for veiledning på slutten
- Kaja Høgestøl for utallige gjennomlesninger og masse inspirasjon underveis
- Og til slutt – Zbigniew Konopski – for alltid å finne tid til en samtale, til inspirasjon og god veiledning med stor entusiasme gjennom oppgaven fra start til slutt